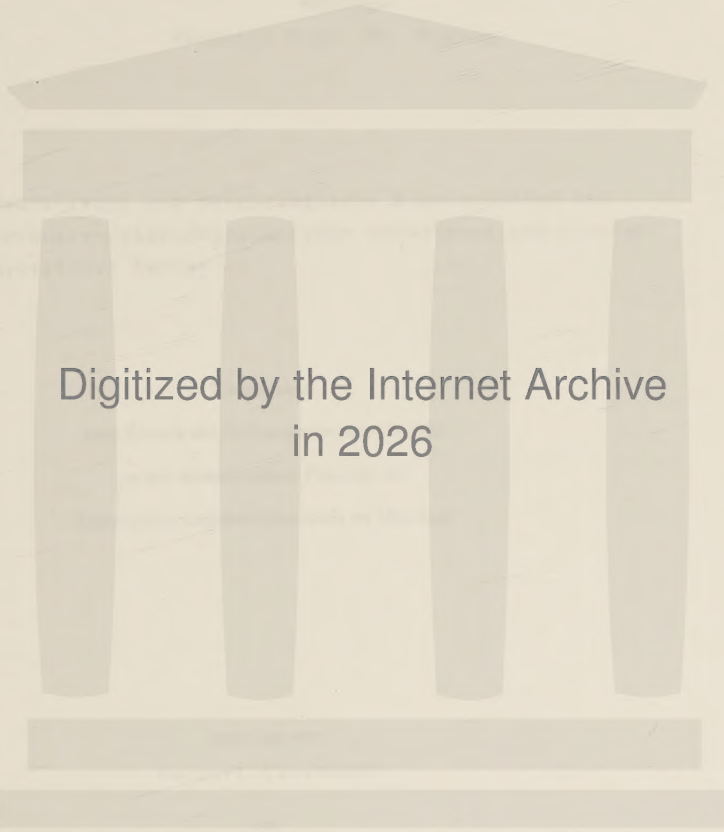


**MECHANISCHE UND MORPHOLOGISCHE
EIGENSCHAFTEN VON KORONAREN
WIDERSTANDSGEFÄSSEN NORMOTONER UND
SPONTAN HYPERTONER RATTEN**

HERBERT EISENLOHR

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554827_0098

Aus der Medizinischen Klinik I. Klinikum Großhadern der Universität
München

Vorstand Prof. Dr. Riecker

Mechanische und morphologische Eigenschaften von
koronaren Widerstandsgefäßen normotoner und spontan
hypertoner Ratten

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Eisenlohr

aus

Polling

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. B. E. Strauer

Mitberichterstatter : Prof. Dr. G. Riecker
Prof. Dr. K. Theisen

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 10.02.1987

1.2.1984

2.2.1984

3.2.1984

4.2.1984

5.2.1984

6.2.1984

7.2.1984

8.2.1984

9.2.1984

10.2.1984

11.2.1984

12.2.1984

Meinen Eltern

13.2.1984

14.2.1984

15.2.1984

16.2.1984

17.2.1984

18.2.1984

19.2.1984

20.2.1984

21.2.1984

22.2.1984

23.2.1984

24.2.1984

25.2.1984

26.2.1984

27.2.1984

28.2.1984

29.2.1984

30.2.1984

31.2.1984

1.3.1984

2.3.1984

3.3.1984

4.3.1984

5.3.1984

6.3.1984

7.3.1984

8.3.1984

Gliederung:

1. Einleitung
2. Methodik
 - 2.1. Versuchstiere
 - 2.2. Präparation
 - 2.3. Lösungen
 - 2.4. Myograph
 - 2.5. Gefäßparameter
 - 2.6. Versuchsablauf
 - 2.7. Gefäßwandparameter
 - 2.7.1. Aufbereitung der Gefäße
 - 2.7.2. Bestimmung von Gefäßradius, Gefäßwanddicke und Muskelzellschichtzahl
 - 2.7.2.1. Lichtmikroskopische Auswertung
 - 2.7.2.2. Elektronenmikroskopische Auswertung
 - 2.8. Statistik
3. Ergebnisse
 - 3.1. Blutdruck, Herzfrequenz, relatives Herzgewicht und Gefäßdurchmesser
 - 3.1.2. Herzfrequenz
 - 3.1.3. Relatives Herzgewicht
 - 3.1.4. Gefäßdurchmesser
 - 3.2. Ergebnisse zur Morphologie der Koronararterien-segmente
 - 3.2.1. Mediadicke
 - 3.2.2. Zahl der Muskelzellschichten in der Media
 - 3.2.3. Dicke der Muskelzellschichten
 - 3.3. Ergebnisse zur Mechanik der Koronararterien-segmente
 - 3.3.1. Wandspannung
 - 3.3.2. Aktive Wandspannung
 - 3.3.3. Mediastress
 - 3.3.4. Aktiver Mediastress
 - 3.3.6. Wandspannung bei variablem effektivem transmuralen Druck
 - 3.3.7. Gefäßsteifigkeit
 - 3.3.8. Muskelsteifigkeit
4. Diskussion
 - 4.1. Die SHR-Ratte als Modell für den humanen Bluthochdruck
 - 4.2. Versuchslösungen
 - 4.2.1. Ringerlösung
 - 4.2.2. Kaliumlösung
 - 4.2.3. Calciumfreie Lösung
 - 4.3. Myograph
 - 4.4. Kriterien für die Versuchsauswertung des WKY- bzw. SHR-Kollektivs
 - 4.4.1. Mechanische Kriterien
 - 4.4.2. Morphologische Kriterien
 - 4.4.3. Präparationstechnische Vorbedingungen
 - 4.5. Fehlerdiskussion über die Mediadickebestimmung und die Bestimmung der Muskelzellschichtzahl
 - 4.5.1. Fehlerdiskussion zur Mediadickebestimmung
 - 4.5.1.1. Schnitttechnik der Gefäßzylinder für die mikroskopischen Präparate

- 4.5.1.2. Diskrepanz von realer geometrischer Form und deren mathematischer Erfassung
- 4.5.1.3. Messungenauigkeit der Planimetrie und der Abtastung mit dem Magnetgriffel
- 4.5.2. Fehler bei der Bestimmung der Muskelzellschichtzahl und der Muskelzellschichtdicke
 - 4.5.2.1. Muskelzellschichtzahl
 - 4.5.2.2. Muskelzellschichtdicke
- 4.6. Fehler bei der Messung der Zugspannung und bei der Bestimmung des Drahtabstands
 - 4.6.1. Messung der Zugspannung
 - 4.6.2. Bestimmung des Drahtabstands
- 4.7. Diskussion der Ergebnisse aus dem Bereich Mechanik
 - 4.7.1. Mediastress
 - 4.7.2. Wandspannung bei unterschiedlicher Vordehnung
 - 4.7.3. Gefäß- und Muskelsteifigkeit
- 4.8. Diskussion der Ergebnisse aus dem Bereich Morphologie
 - 4.8.1. Relatives Herzgewicht
 - 4.8.2. Mediaveränderungen
 - 4.8.2.1. Mediadicke
 - 4.8.2.2. Bedeutung von Hypertrophie, Hyperploidie und Hyperplasie
 - 4.8.2.3. Muskelzellschichtverdickung
 - 4.8.2.4. Zeitlicher Beginn der Mediahypertrophie und Einfluß antihypertensiver Therapie
 - 4.8.3. Einfluß der Mediaverdickung auf den Koronarwiderstand
 - 4.8.3.1. Einschränkung des Lumens durch die Mediahypertrophie
 - 4.8.3.2. Bedeutung der Mediahypertrophie für den Gefäßwiderstand
- 5. Zusammenfassung

Abkürzungsverzeichnis

Ca	= Calcium
Ca-fr	= Calciumfreie Lösung
Gesti	= Gefäßstiffness
K	= Kalium
K-Lösung	= Kalium (124mM/l) Lösung
LCA	= linke Koronararterie
LAD	= Ramus interventricularis anterior
Masti	= Muskelsteifigkeit
Na	= Natrium
RCA	= Rechte Koronararterie
SHR	= Spontan hypertone Ratte
WKY	= Wistar Koyoto Ratte

Mechanische und morphologische Eigenschaften von koronaren Widerstandsgefäßen normotoner und spontan hypertoner Ratten

1. Einleitung:

In der Bundesrepublik leiden derzeit ca. neun Millionen Menschen an der arteriellen Hypertonie. Der Bluthochdruck und seine Folgeerkrankungen ist mit 20-25% der Gesamtletalität (1982/83) eine der häufigsten Erkrankungs- bzw. Todesursachen (68).

Die Hochdruckforschung beginnt mit der klassischen Beschreibung durch Bright 1836 (6). Die experimentelle Erforschung der Hypertonie hatte mit der Entdeckung des Renins durch Tigerstedt und Bergmann (74) einen wichtigen Erfolg. Neben vielen anderen trugen die Arbeitsgruppen um Goldblatt mit der Erzeugung eines sekundären Hypertonus durch das Abklemmen der Nierenarterie (20), sowie Gruppen um Prinzmetal und Pickering (59,60) mit quantitativen hämodynamischen Studien am Menschen wichtige Ergebnisse bei.

Bei Patienten mit hypertensiver Herzhypertrophie kommt es selbst bei unauffälligem Koronarangiogramm gehäuft zu pectanginösen Beschwerden, Herzrhythmusstörungen und Ischämiezeichen im EKG (44,68,71). Die funktionelle Bestimmung der Vasodilationsfähigkeit des Koronargefäßsystems zeigt regelmäßig eine Einschränkung der Koronarreserve.

Selbst bei jugendlichen Hypertonikern konnte dies gezeigt werden. Andererseits ist bei Patienten mit Aortenstenose und vergleichbarem Grad linksventrikulärer Hypertrophie die Koronarreserve innerhalb des Normbereichs (68,70,71,72). Diese Befunde weisen auf hypertoniebedingte koronare Mikrozirkulationsstörungen. Zahlreiche Faktoren werden ursächlich hierfür diskutiert.

Neben einer vermehrten Wassereinlagerung in die Arterienwände, der elongierten Arteriolenstrombahn und der unterschiedlichen Gefäßansprechbarkeit auf vasoaktive Transmitter (7,8,9,29,44) werden mehrere Faktoren grundsätzlich diskutiert:

1. eine Myokardhypertrophie, mit der das Gefäßwachstum nicht schritthält (29,52). Eine solche Gefäßbrarefikation ist an Herzen von Hypertonikern beschrieben worden (44).
2. Eine Bindegewebsvermehrung im Bereich der Gefäße (29). Eine gesteigerte Hydroxyprolinsynthese ist im Myokard von spontan hypertonen Ratten (SHR) gemessen worden.
3. Eine Mediahypertrophie der Koronararteriolen (8,19,29,44). Nach Folkow (11,12) führt eine Mediahypertrophie schon allein durch die Verschiebung der Wand-Lumen Relation zu einer Erhöhung des Strömungswiderstandes. Furuyama (17) wies bei Verstorbenen Hypertonikern histomorphisch eine Mediahypertrophie von Mesenterial- und Nierenarteriolen nach. Mulvany (46-49) gelang es mit einem speziell entwickelten Myographen an Mesenterialarteriolen von SHR direkt eine Mediahypertrophie nachzuweisen. Außerdem fand sich eine erhöhte Kontraktilität dieser Gefäße. Eine Mediahypertrophie der SHR-Koronargefäße hat Yamori (85) beschrieben, aber nicht quantifiziert. Eine hypertonie bedingte Veränderung der Steifigkeit des Ventrikelmuskels ist beschrieben.

ben (41,42,43). Für isolierte koronare Widerstandsgefäße liegen entsprechende Untersuchungen noch nicht vor.

Es ist schwierig, die Bedeutung dieser einzelnen Faktoren abzuschätzen. Zur weiterführenden Klärung sind Tierexperimente erforderlich.

Obwohl es Vorbehalte und Einwände gibt (38), ist das Modell der spontan hypertonen Ratte mit der menschlichen, essentiellen Hypertonie am besten vergleichbar. Die Hypertrophieentwicklung erfolgt allmählich, innerhalb mehrerer Wochen und Monate. Eine Koronarsklerose besteht nicht, d. h. es lassen sich die hochdruckbedingten Gefäßveränderungen unabhängig von der Arteriosklerose studieren (3,5,5,16,25,29,46,64,78).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung von Veränderungen isolierter koronarer Widerstandsgefäße für die Einschränkung der Koronarreserve zu untersuchen. Im einzelnen soll dabei auf die

1. Mediahypertrophie
2. Wand-Lumen Relation
3. aktive Gefäßkontraktilität und Dilatationsfähigkeit
4. passive Gefäßsteifigkeit

eingegangen werden.

Eine Mediahypertrophie schränkt das Gefäßlumen aufgrund veränderter geometrischer Voraussetzungen vor allem bei Muskelkontraktionen überproportional ein (11,12). Eine Wandverdickung an peripheren Widerstandsgefäßen führt deshalb schon bei relativ niedrigem Aktivationsniveau der Gefäßmuskulatur zu einer überschießenden Erhöhung des vaskulären Widerstandes.

Eine Hypertrophie der Media ist in zwei Richtungen denkbar: Vom Lumen weg, also nach außen, oder nach innen, das Lumen

einengend. Durch die Bestimmung von Wanddicke-Radius Relationen von SHR und Kontrollgefäßen läßt sich feststellen, welche Richtung der Hypertrophieentwicklung führend ist. Dies ist vor allem deshalb bedeutend, weil eine lumeneinengende Hypertrophie wesentlich größere hämodynamische Konsequenzen hat.

Die aktive Gefäßkontraktions- bzw. Dilatationsfähigkeit ist entscheidend für die Regulationsfähigkeit der jeweiligen Strombahn. Eine eingeschränkte Dilatationsfähigkeit könnte zur Einschränkung der Koronarreserve beitragen (29).

Eine Zunahme des vaskulären Bindegewebsgehalts bei Hypertonie sollte die Gefäßsteifigkeit und damit die passive Dilatationsfähigkeit beeinflussen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen einen Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis hypertensiver koronarer Mikrozirkulationsstörungen leisten und gezielten therapeutischen Interventionen dienen.

2. M E T H O D I K

2.1 Versuchstiere:

Für die vorliegende Arbeit wurden spontanhypertone Ratten (SHR) (54) und als Kontrollkollektiv Ratten des WISTAR KOYOTO-Stammes (WKY) verwendet.

Insgesamt sind die Untersuchungen an den Koronararterien von 204 männlichen Ratten durchgeführt worden, davon 108 WKY-Ratten und 96 SHR. Die hier vorliegenden Ergebnisse stammen aus einer Versuchsreihe mit 60 Tieren, davon 28 WKY-Ratten und 32 SHR im Alter zwischen 19 und 23 Wochen, also in der Phase des fixierten Hochdrucks (46). Die Ratten wurden von den Firmen Madöring/Schweiz und Ivanovas/Bundesrepublik gezüchtet. Die Nahrung bestand für beide Kollektive aus standardisiertem Pressfutter und Leitungswasser ad libitum. Die Messung des systolischen Blutdrucks und der Pulsfrequenz erfolgte in leichter Äthernarkose plethysmographisch am Schwanz ("tail-cuff Methode") (58). In der gleichen Narkose wurden die Ratten gewogen. Diese Messungen fanden maximal 24 Std. vor Versuchsbeginn statt.

2.2 Präparation

Für diese Untersuchungen mußte eine standardisierte, reproduzierbare Präparationsmethode für kleine Koronargefäße entwickelt werden. Die Ratten wurden mit Äther narkotisiert, anschließend Thorax und Abdomen eröffnet, Vena cava inferior und Aorta ascendens durchtrennt, das Herz ausgelöst und bestehende Gewebs- oder Gefäßbrücken zum Herzen durchschnitten. Das freipräparierte Herz wurde sofort in eine eiskühlte und begaste (95% O₂ und 5% CO₂) Ringerlösung getaucht und mit der gleichen Lösung über den Aortenstumpf retrograd ausgespült. Anschließend wurde das Herz in einem Präparationsgefäß mit unten beschriebener Ringerlösung

Abb. 1 : Schematischer Verlauf der linken Koronararterie
(Ramus descendens - LAD) und Definition der
Gefäßabschnitte I-IV :

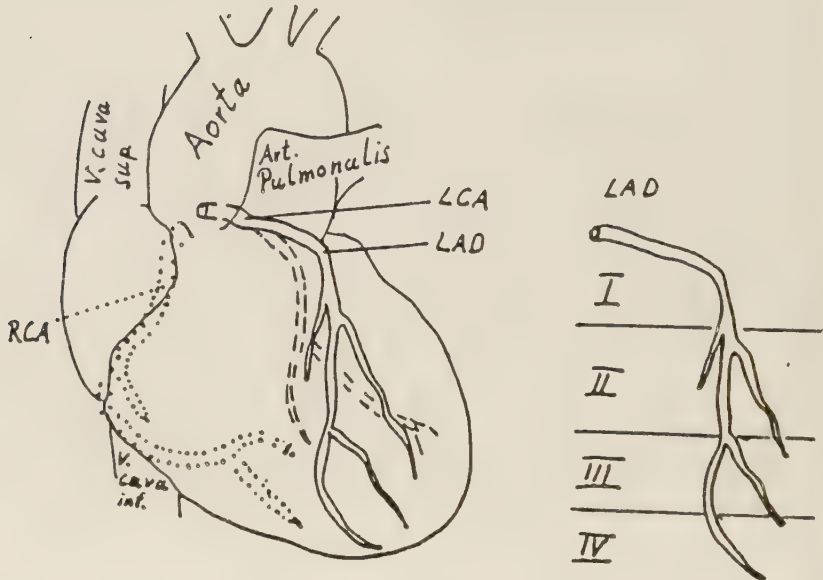
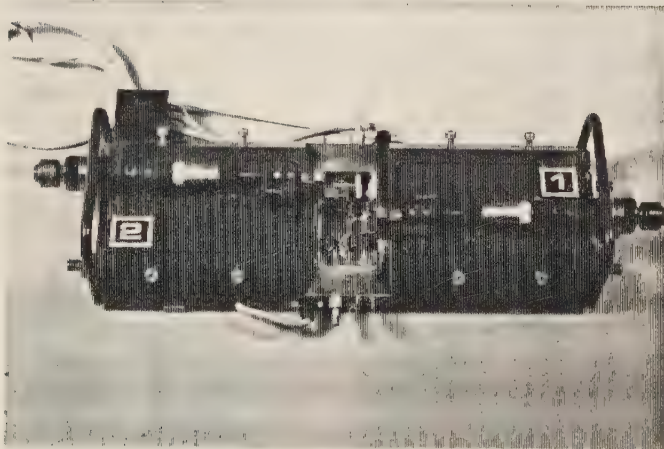


Abb. 2 : Hyograph nach Mulvany und Halpern :



aufgespannt und der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie (LAD) unter dem Präparationsmikroskop (Leiz Dissektionsmikroskop) freigelegt. Um das Auffinden definierter Gefäßabschnitte bei den einzelnen Präparationen zu erleichtern, wurde der Verlauf des Ramus interventricularis der linken Koronararterie in vier Abschnitte eingeteilt (I - IV), (Abb. 1). Ausschließlich Abschnitt III fand für diese Versuche Verwendung, also Segmente unmittelbar nach dem Abgang des zweiten Diagonalastes der LAD mit einer Länge zwischen 1,0 mm und 1,8 mm. Der von Myocard bis auf unerhebliche Reste freipräparierte Gefäßzylinder wurde dann in einem Myographen nach Mulvany und Halpern (46,47,48) gelegt (Ringerlösung) und unter dem Mikroskop zwischen zwei Drähten mit je 40 µm Durchmesser aufgespannt. Jeder Draht war an einem speziellen Haltebacken befestigt. Vor der Bestimmung der Gefäßparameter wurden die Gefäße mindestens 30 Minuten bei 37° C äquilibriert. Die gesamte Präparationszeit, von Beginn der Narkose bis zur Äquilibration betrug zwischen 45 Minuten und 75 Minuten.

Für die Bestimmung des Herzfeuchtgewichts wurde der linke und rechte Ventrikel, ohne Vorhöfe und - soweit als möglich - ohne bindegewebige Anteile gewogen.

2.3 Lösung:

Bei den Versuchen fanden drei Lösungen Verwendung:

- a) Ringerlösung (R-Lösung)
- b) Kaliumlösung (K-Lösung)
- c) Calciumfrei Lösung (Ca-fr.Lösung)

(Siehe Tab. 1)

Zu a) Die Ringerlösung wurde benutzt,

1. um die Gefäße in einem physiologischen Medium zu präparieren.
2. für die Versuche beim Ruhetonus der Gefäße
3. zur Lösung von Pharmaka.

Zu b) Die Kaliumlösung bewirkt eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulzellen.

Zu c) Die Ca-fr. Lösung wurde zur Dilatation der Gefäße benutzt.

Alle Versuchslösungen wurden mit einem Sauerstoff-Kohlendioxid-Gemisch von 95% O₂ und 5% CO₂ versetzt. Der pH war auf 7,4 eingestellt.

Die Präparation erfolgte bei 0° C (Kardioplegie), die Versuche bei 37° C.

2.4 Myograph:

Es wurde der von Mulvany und Halpern (46,47,48) beschriebene Myograph verwendet (Abb. 2). Dieser besteht aus einer Kammer, in die vier Haltebacken ragen, je zwei für ein Gefäß. Ein Koronarsegment wird mit zwei Drähten zwischen zwei sich gegenüberstehenden Halterungen aufgespannt, wobei die Drähte vor ihrer Befestigung an den Backen in Längsrichtung durch das Gefäßlumen geschoben werden. Ein Haltebacken ist durch eine Mikrometerschraube zu bewegen. Dadurch ist es möglich, den Drahtabstand und damit die Gefäßaufdehnung zu verändern.

Die Mikrometerschraube ist über einen Potentiometer an einem Analog - Digitalwandler angeschlossen, sodaß der jeweilige Drahtabstand in µm von einer Digitalanzeige ablesbar ist. Aus dem Drahtabstand läßt sich der innere Umfang (F₁) bzw. der innere Durchmesser des Gefäßes berechnen.

$$F_1: L_i = (\pi + 2) d_D + 2 f_i$$

L_i = innere Gefäßumfang

d_D = Drahtdicke

f_i = innerer Abstand der Drähte

$$F_2: d_i = \frac{L_i}{\pi}$$

d_i = innerer Durchmesser

Tab. 1: Zusammensetzung der Versuchslösungen
Konzentration in mM/l

	Ringer- Lösung	Kalium- Lösung	Calciumfreie- Lösung
NaCl	119	0	119
KCl	4,7	124	4,7
CaCl ₂ · 2H ₂ O	2,5	2,5	0
MgSO ₄ · 7H ₂ O	1,2	1,2	1,2
NaHCO ₃	25	25	25
KH ₂ PO ₄	11,2	11,2	11,2
EDTA	0,03	0,03	0,03
EGTA	0	0	0,1
Glukose	5,5	5,5	5,5

EDTA = Ethylendinitrotetraessigsäure

EGTA = Ethylenglykol-bis (2 amino-ethyl-äther-N,N) Tetraessig-
säure

Alle Bestandteile von Merck, Darmstadt.

EGTA von Serva Feinchemie

Tab. 1: Zusammensetzung der Versuchslösungen
Konzentration in mM/l

	Ringer- Lösung	Kalium- Lösung	Calciumfreie- Lösung
NaCl	119	0	119
KCl	4,7	124	4,7
CaCl ₂ · 2H ₂ O	2,5	2,5	0
MgSO ₄ · 7H ₂ O	1,2	1,2	1,2
NaHCO ₃	25	25	25
KH ₂ PO ₄	11,2	11,2	11,2
EDTA	0,03	0,03	0,03
EGTA	0	0	0,1
Glukose	5,5	5,5	5,5

EDTA = Ethylendinitrotetraessigsäure

EGTA = Ethylenglykol-bis (2 amino-ethyl-äther-N,N) Tetraessig-
säure

Alle Bestandteile von Merck, Darmstadt.

EGTA von Serva Feinchemie

Der andere Haltebacken ist mit einem isometrischen Kraftmesser verbunden. Die von diesem Kraftmesser registrierten Zugkräfte, die durch die Aufdehnung und den jeweiligen Kontraktionszustand des Gefäßes entstehen, werden durch eine elektronische Schaltung mit integrierter Temperaturkompensation auf einen Schreiber übertragen (Kipp und Zonen Mikrograph BD 6), der die Zugkräfte dann fortlaufend aufzeichnet. Der Messbereich reicht von 0,001 g - 100 g. Die Versuchslösungen in der Myographenkammer können durch eine Zulauf- und zwei Absaugbohrungen ausgetauscht werden. Ein Heizsystem mit fortlaufender Temperaturmessung garantiert eine gleichbleibende Temperatur von $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. Während des ganzen Versuchs wird das Becken mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Kohlendioxid (siehe oben) durchflutet.

2.5 Gefäßparameter:

Nach Äquilibration der Koronarien von mindestens 30 Min. wurde von jedem Gefäß eine Kraft - Dehnungskurve aufgenommen. Eine Wandspannung I (Gl. 1) von 15 mN/mm wurde dabei nicht überschritten um eine Beschädigung der Arterien durch Überdehnung zu vermeiden. Die mindestens fünf direkt gemessenen Wertepaare für den inneren Drahtabstand f_i und die zugehörige Kraft F wurden in einen Rechner eingegeben. (Tischrechner HP 97, Hewlett Packard).

Unter der Annahme, daß die Kraftdehnungskurven einer Exponentialfunktion entsprechen wurden diese Daten vom Rechner logarithmiert und daraus eine Regressionsgerade errechnet (Gl. 4). Über das gleiche Rechnerprogramm wird der innere Umfang L_i (Gl. 2) bzw. der innere Durchmesser (Gl. 3) berechnet, der der Vordehnung, also dem Drahtabstand entspricht, den das Gefäß bei einem effektiven transmuralen Druck von

100 mmHg hätte. ($L_{1,0}$). Mit dem gleichen Programm konnte auch die Vordehnung berechnet werden, die dem arteriellen Mitteldruck der jeweiligen Ratte entsprochen hätte.

($L_{art.}$)

Gleichung 1: $T = \frac{F}{2g} \cdot l$

$F = \text{Kraft [mK]}$

Gleichung 2: $L_i = (\pi \cdot 2) d_D + 2 f_i$

d_D = Drahtdurchmesser

f_i = innerer Drahtabstand

Gleichung 3: $d_{100} = L_{100} / \pi$

Gleichung 4: $f_{(l)} = 2\pi \cdot A \cdot \exp(B \cdot L) / p_{100}$

A/B sind Faktoren bei gegebenen T und L_i ;

$p = 100 \text{ mmHg}$ bzw. $13,33 \cdot 10^3 \text{ N}$ mit $p = 2\pi T / d_G$

nach Laplace $P = \frac{T}{R}$

d_G = Gefäßdurchmesser

2.6 Versuchsablauf:

Nach der Bestimmung der Gefäßparameter wurde die Gefäßmuskelfunktion bei definierter Vordehnung $L_{1,0}$ durch Zugabe von K - Lösung (Kontraktion) und Ca-fr. Lösung (Dilatation) überprüft. (Abb. 3a).

Von einwandfreier Gefäßfunktion wurde ausgegangen, wenn die Wandspannung unter Aktivierung (K) 125% des Wertes der Ruhewandspannung (R-Lösung) erreicht, während bei Dilatation (Ca-fr. Lösung) die Wandspannung bei WKY mindestens 10% geringer sein mußte als beim Ruhetonus, bei SHR mindestens 5%. Daran anschließend wurden nacheinander Kraft-Dehnungs-Kurven für Ringerlösung, K-Lösung und Ca-fr. Lösung ermittelt. In Ringerlösung wurde der Drahtabstand soweit verringert, daß gerade keine Kraftentwicklung mehr meßbar war. (l_0). In mindestens neun Schritten und Zeitintervallen von 2 Minuten wurde das Gefäß wieder auf das 100 mmHg-Niveau oder darüber

aufgedehnt. (Abb. 3b)

Die Kraft, die das Gefäß bei den jeweiligen Dehnungsschritten entwickelt hat, wurde unmittelbar vor der folgenden Vergrößerung des Drahtabstandes gemessen. Sobald dieser erste Abschnitt des Versuches abgeschlossen war, wurden die Gefäße wieder auf $L_{1,0}$ eingestellt. Die Ringerlösung in der Myographenkammer wurde anschließend gegen calciumfreie Lösung ausgetauscht und die Gefäßdilatation abgewartet. (3 Min.) Die Ausdehnung des Gefäßes in Ca-fr. Lösung (zweiter Versuchsabschnitt) erfolgte analog dem für Ringerlösung gerade beschriebenen Ablauf. Vor Beginn des dritten Versuchsabschnitts wurde die calciumfreie Lösung wieder durch Ringerlösung ersetzt und die Vordehnung $L_{1,0}$ erneut eingestellt. Sobald sich wieder ein Ruhetonus entwickelt hatte, der dem Ruhetonus zu Versuchsbeginn entsprach, wurde die Ringerlösung gegen K - Lösung ausgetauscht und das Gefäß entspannt. Nach 5 Minuten erfolgte einer der oben beschriebenen Weise analoge Durchführung des dritten Versuchsabschnitts. Wie Vorversuche ergaben, hat es keinen Einfluß auf die Wandspannung, ob die Messungen in gleicher Lösung bei kontinuierlich steigender Vordehnung erfolgen oder ob für jede Dehnungsstufe die Aktivierung des Gefäßes durch Austausch der Lösung erneut erfolgte.

2.7 Gefäßwandparamter:

2.7.1 Aufbereitung der Gefäße:

Sobald die drei beschriebenen Versuchsabschnitte abgeschlossen waren, wurden die Gefäße soweit aufgedehnt, wie es ihrem arteriellen Mitteldruck entsprochen hätte (L_{art}) und in dieser Stellung fixiert.

(Fixationslösung Glutaraldehyd 2,5% in 0,1 M Na-Kakodylatpuffer pH 7,3 mit $CaCl_2$ -Zusatz 0,05%. Nachfixation mit OsO_4 1% in 0,1M Na-Kakodylatpuffer pH 7,3

Abb. 3a : Überprüfung der mechanischen Gefäßfunktion
zu Versuchsbeginn

Aktivierung (K) $\geq 125\%$ der Ruhewandspannung
Dilatation (Cafr.) $\approx 90\%$ der Ruhewandspannung bei WKY
 $\approx 95\%$ der Ruhewandspannung bei SHR



(Originalregistrierung)

Abb. 3b : Kraft - Dehnungskurve für je ein WKY-
bzw. SHR- Gefäß
(Originalregistrierung)

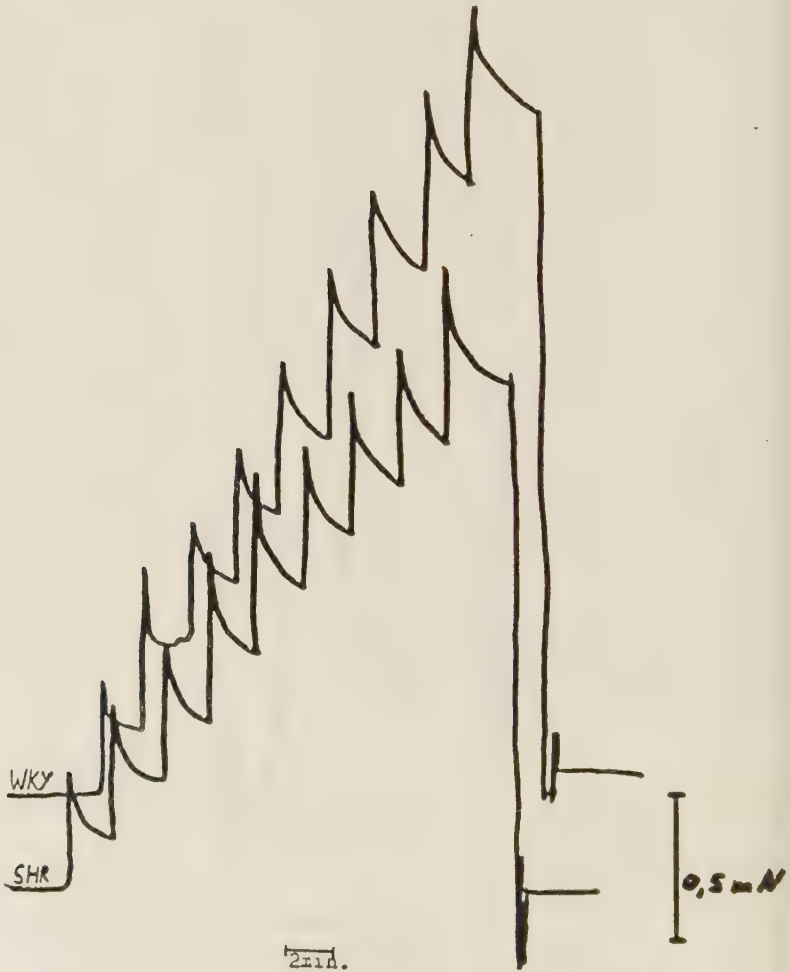


Abb. 4 : Lichtmikroskopische Photographie eines WkY-
bzw. SHR-Segments in ca. 700-facher Ver-
größerung :

WkY :



SHR :



Abb. 5 : Lichtmikroskopische Aufnahme zur planimetrischen Vermessung. Abgrenzung von Lumen- (Intima)- Mediagrenze (1) und Media - Adventitiagrenze (2).



und Saccharosezusatz). (64,65,87)

Die für die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen notwendigen Schnitte der Koronarsegmente wurden am Institut für Pathologie der Universität Freiburg nach der von Staubesand und Schmiebusch beschriebenen Methode durchgeführt. (64,65,87)

2.7.2 Bestimmung von Gefäßradius, Gefäßwanddicke und Muskelzellschichtzahl:

Der Gefäßradius und die Gefäßwanddicke wurden mit Hilfe eines lichtmikroskopischen und planimetrischen Verfahrens bestimmt, die Muskelzellschichtzahl über eine elektronenmikroskopische Auswertung der Präparate.

2.7.2.1 Lichtmikroskopische Auswertung:

Für diese Auswertung wurden die Gefäße durch ein Lichtmikroskop bei 700-facher Vergrößerung fotografiert. (Abb. 4) Diese Aufnahmen wurden computergestützt planimetrisch vermessen. (Gerät Cardio 80, Firma Kontron, München) Mit dem Planimetrierprogramm wurde einmal die Fläche F_1 (Gleichung 1) des Gefäßlumens bis zur Intima-Media Grenze bestimmt. (Abb. 5) Zum anderen wurde zur Begrenzung der Fläche F_2 (Gleichung 2) der Mediaaußenrand (Abb 5) umfahren. Aus diesen beiden Flächenmessungen wurde dann die mittleren Gefäßradien r_i (Gleichung 1) und r_a (Gleichung 2) berechnet. Mit Hilfe von Gleichung 3 konnte daraus die mittlere Media-dicke (Md) des Gefäßes bestimmt werden.

$$\text{Gleichung 1: } F_1 = r_i^2 \pi \Rightarrow r_i = \sqrt{\frac{F_1}{\pi}}$$

$$\text{Gleichung 2: } F_2 = r_a^2 \pi \Rightarrow r_a = \sqrt{\frac{F_2}{\pi}}$$

$$\text{Gleichung 3: } Md = r_a - r_i$$

r_i = Intima-Radius

r_a = Adventitia-Radius

Abb. 6 : Elektronenmikroskopische Aufnahme eines WKY-
bzw. SHR-Koronararteriensegmentpräparats.
Deutlich erkennbar ist die größere Wanddicke
und höhere Zellschichtzahl der SHR-Gefäße(unten).

WKY :



SHR :



Beide Abbildungen ca. in 8000-facher Vergrößerung

2.7.2.2 Elektronenmikroskopische Auswertung:

Von elektronenmikroskopischen Schnitten wurden am Institut für Pathologie der Universität Freiburg Fotografien bei Vergrößerungen von von 6400-fach bis 15900-fach angefertigt. (Abb. 6)

Die mittlere Muskelzellschichtzahl eines Gefäßes wurde aus dem Mittelwert von mindestens 12 verschiedenen Muskelzellschichtzählungen auf mindestens 4 verschiedenen Fotos des jeweiligen Gefäßes bestimmt.

2.8 Statistik:

Nach Prüfung der Parameter auf Normalverteilung mit dem Kolmogorow-Smirnow Test erfolgte die statistische Auswertung mit dem zweiseitigen Students - T - Test für unverbundenen Stichproben als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gefordert. (32,61,84)

3. Ergebnisse:

3.1 Blutdruck, Herzfrequenz, relatives Herzgewicht und Gefäßdurchmesser.

3.1.1 Systolischer Blutdruck:

(alle Tiere zwischen 19 und 23 Wochen). Die WKY-Ratten hatten einen systolischen Blutdruck von $116 \text{ mmHg} + 2,75$ (SEM), $n = 26$. Der SHR-Blutdruck betrug $191 \text{ mmHg} + 4,81$ (SEM), $n = 27$. Die Kollektive unterschieden sich signifikant. ($p < 0,001$)

3.1.2 Herzfrequenz:

Die Herzfrequenz der WKY-Tiere lag bei $449 \text{ Schläge/min.} + 17$ (SEM), $n = 27$ und bei $422 + 11$ (SEM), $n = 30$ für SHR. Kein signifikanter Unterschied.

3.1.3 Relatives Herzgewicht:

Das relative Herzfeuchtgewicht wurde bestimmt als Herzgewicht [mg] / Körpergewicht [g]. Die WKY im Alter von 19 - 23 Wochen hatten ein rel. Herzgewicht von $2,49 \text{ mg/g} + 0,09$ (SEM), $n = 19$, die SHR gleichen Alters ein relatives Herzgewicht von $3,83 \text{ mg/g} + 0,12$ (SEM), $n = 25$. ($p < 0,001$) (Abb. 7).

Die aus anderen von uns durchgeführten Versuchserien vorliegenden Daten zeigen, daß schon das relative Herzgewicht von SHR im Alter von 5 - 10 Wochen leicht erhöht ist, jedoch nicht signifikant. Für Ratten zwischen 11 und 21 Wochen liegt das relative Herzgewicht von SHR um ca. 35% höher. ($p < 0,05$) Im Altersabschnitt von 19 bis 23 Wochen steigt die Differenz zwischen SHR und WKY auf ca. 54%. ($p < 0,001$). Bei Rattenkollektiven, die älter als 23 Wochen sind, ist der Unterschied zwischen SHR und WKY mit 47% dem Unterschied der Kollektive mit 19 - 23 Wochen vergleichbar. (Abb. 7)

3.1.4 Gefäßdurchmesser:

Der Koronararteriendurchmesser der Gefäßabschnitte III bei einem effektiven transmuralen Druck von 100 mmHg bei 19 - 23 Wochen alten WKY-Ratten betrug $270 \mu\text{m} + 9,07$ (SEM), $n = 28$. Entsprechende Gefäßabschnitte gleichaltriger SHR hatten einen Durchmesser von $268 \mu\text{m} + 9,37$ (SEM), $n = 32$, n.s.

3.2 Ergebnisse zur Morphologie der Koronararterien-segmente:

3.2.1 Mediadicke:

Die Mediadicke (Md) wurde, wie beschrieben über die planimetrische Vermessung von lichtmikroskopischen Querschnittsbildern der Koronargefäßsegmente ermittelt. die Fixation war dabei in einer Vordehnung erfolgt, die dem arteriellen Mitteldruck des Gefäßes entsprochen hätte. Die Media der WKY war $14,665 \mu\text{m} + 1,146$ (SEM), $n = 11$ dick, die SHR hatten eine Mediadicke von $23,536 \mu\text{m} + 1,145$ (SEM), $n = 12$. ($p < 0,01$) (Abb. 8a, Tab. 2)

Die Media der SHR ist damit um 60,5% dicker als die der WKY-Gefäße.

3.2.2 Zahl der Muskelzellschichten in der Media:

Die Zahl der Muskelzellschichten wurde an mindestens zwölf verschiedenen Stellen eines Gefäßes mit Hilfe von elektronenmikroskopischen Aufnahmen bestimmt. Dafür mußte auf den Fotos sowohl die Intima-Media Grenze als auch die Media-Adventitia Grenze eindeutig identifizierbar sein. (Abb. 9a)

Die WKY Media wies eine Muskelzellschichtzahl von $3,685 + 0,19$ (SEM), $n = 13$ auf, die SHR Media-Zellschichtzahl war dagegen $4,468 + 0,08$ (SEM), $n = 12$ (Tab. 2, Abb. 10), ($p < 0,0025$).

3.2.3 Dicke der Muskelzellschichten:

Aus den vorliegenden Daten über die Mediadicke und die Zellschichtzahl ergibt sich eine Aussagemöglichkeit über die Dicke der Zellschichten. Es errechnet sich eine Zellschichtdicke von $3,98 \mu\text{m}$ für die WKY - und $5,23 \mu\text{m}$ für die SHR - Media ($p < 0,01$) (Abb. 11).

3.3 Ergebnisse zur Mechanik der Koronararterien-segmente:

Vorbermerkung zur Nomenklatur: Um Verwechslungen oder Unklarheiten zu vermeiden, wurden die Begriffe "stress" und "Strain" aus dem angloamerikanischen Schrifttum übernommen und nicht ins Deutsche übersetzt. "Tension" der angloamerikanischen Literatur wurde als "Spannung" übersetzt. "Stiffness" und "Steifigkeit" wurden gleichbedeutend verwendet.

3.3.1 Wandspannung:

Die Daten für die Wandspannung T [mN/mm] bei der Vordehnung $L_{1,0}$ in Ringer-, Kalium-, und calciumfreier Lösung sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Die Wandspannung der mit Kalium-Lösung aktivierten Gefäßmuskulatur ist bei SHR-Koronarien gegenüber WKY-Gefäßen erhöht. Ein signifikanter Unterschied läßt sich nicht nachweisen. Die Ergebnisse bei K-Lösung gelten sinngemäß auch für den Vergleich der Wandspannungen von SHR und WKY in calciumfreier Lösung, also bei relaxierter Gefäßmuskulatur. Bei Ruhetonus, den die Gefäße in Ringerlösung entwickeln, ist dagegen die Wandspannung der WKY-Gefäße gegenüber den SHR-Gefäßen erhöht. Ein signifikanter Unterschied ist nicht nachweisbar. Die WKY-Gefäße entwickeln bei K-Aktivierung eine um 25% höhere Wandspannung als beim Ruhetonus. Die SHR dagegen steigern unter K-Aktivierung ihre Wandspannung um 75,8%. Die Dilatation mit calciumfreier Lösung senkt

Abb. 7a : Relatives Herzgewicht von 19-23
wochen alten WKY und SHR

Rel. Herzgewicht = $\frac{\text{Herzgewicht in mg}}{\text{Körpergewicht in g}}$

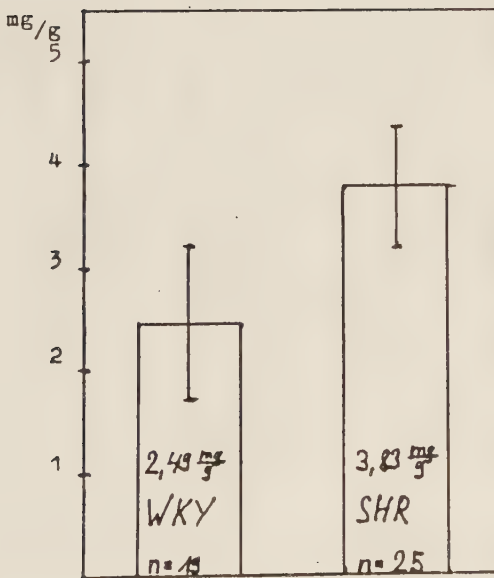


Abb. 7b : Relatives Herzgewicht in verschiedenen Altersstufen

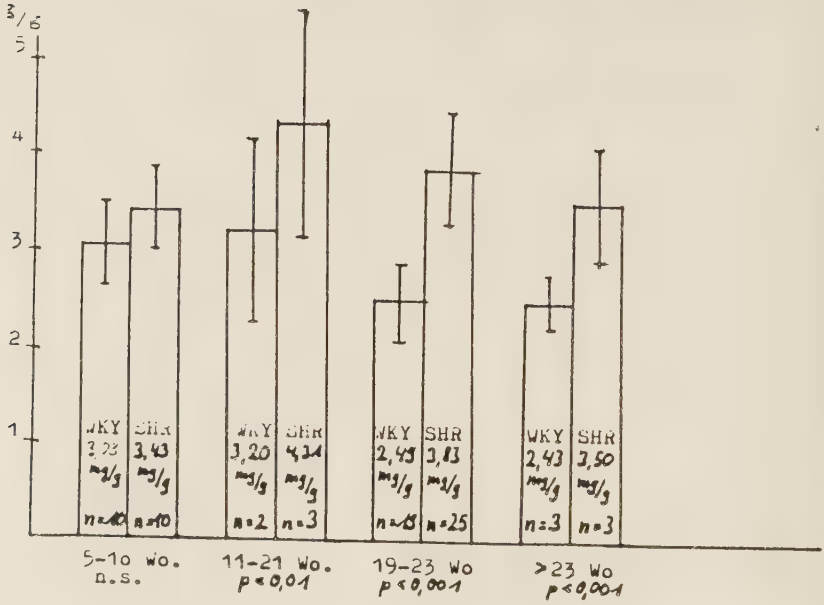
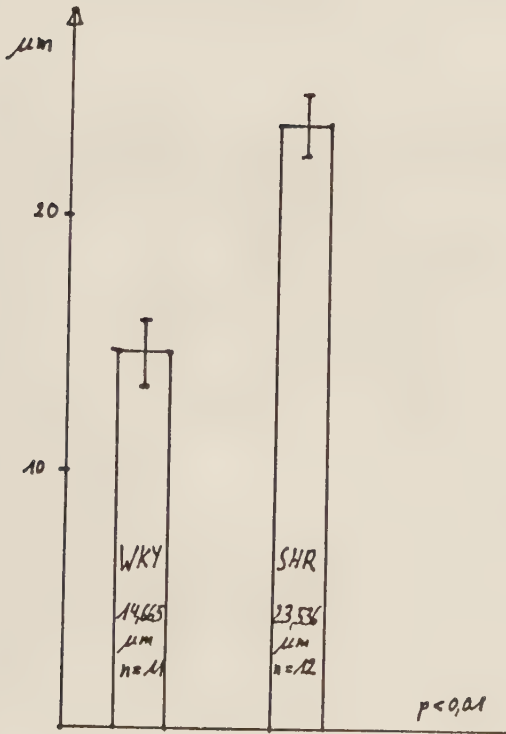


Abb. 8: Mediadicke von WKY- und SHR- Gefäßen:



Tab. 2 : Mediadicke (Md) und Zellschichtzahl der WKY-, bzw. SHR-Geräße :

Hr	MdW	MdS	ZszW	ZszS
1	8,99	27,01	1	3,97
2	11,61	22,07	2	3,7
3	16,19	23,16	3	4,33
4	13,03	17,57	4	3,35
5	15,59	22,2	5	2
6	15,11	30,7	6	3,13
7	16,83	20,9	7	4,3
8	12,84	26,72	8	3,25
9	11,62	24,82	9	3,38
10	22,36	18,16	10	4
11	19,14	27,74	11	4
12	-	21,28	12	5
			13	3,5
				-
Mittelwert	14,665	23,536	3,68	4,47
SEM	1,146	1,145	0,38	0,08

Mediadicke WKY versus SHR $p < 0.01$

Zellschichtzahl WKY versus SHR $p < 0.0025$

MdW = Mediadicke von WKY
MdS = Mediadicke von SHR
ZszW = Zellschichtzahl von WKY
ZszS = Zellschichtzahl von SHR

Abb. 9a + b : Abgrenzbarkeit von Intima-Media Grenze und Media-
Adventitia Grenze und unterschiedliche Dicke der
Muskelzellschichten (9a = SHR, 9b = WKY)
Vergrößerung ca. 16000-fach.

9a.

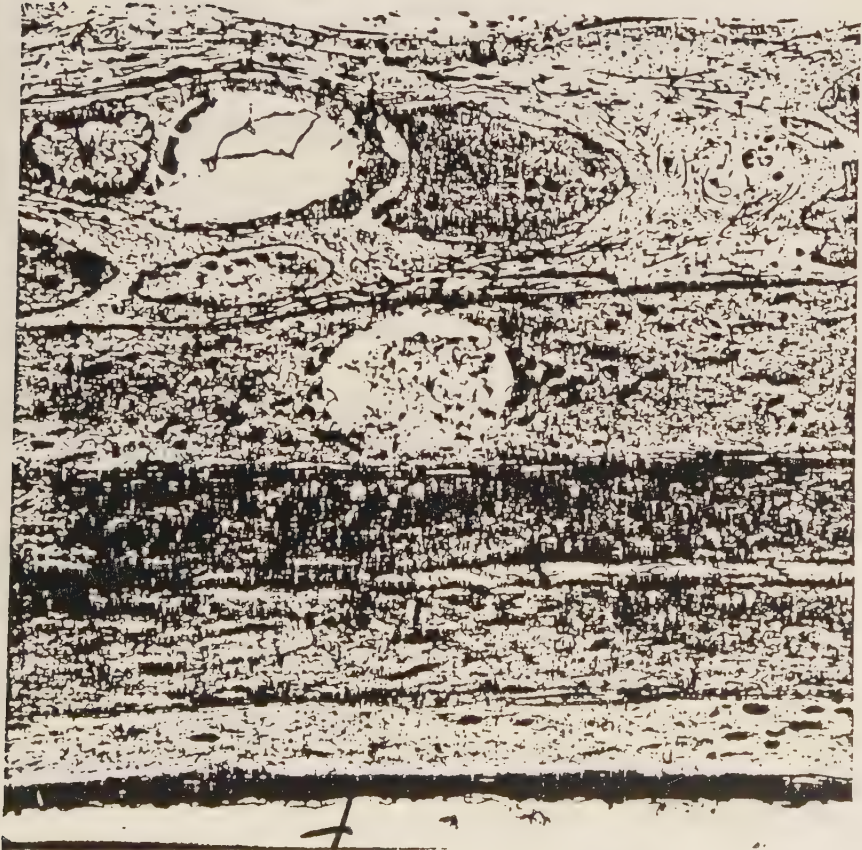


Abb.9b Zusätzlich zu Abb. 9a ist hier eine unterschiedliche Anzahl von Zellschichten am rechten Bildrand bzw. der Bildmitte zu erkennen.(Erklärung siehe Text)



Abb.9b Zusätzlich zu Abb. 9a ist hier eine unterschiedliche Anzahl von Zellschichten am rechten Bildrand bzw. der Bildmitte zu erkennen.(Erklärung siehe Text)



Abb. 10 : Anzahl von Muskelzellschichten in der Media von Koronargefäßen bei WKY und SHR :

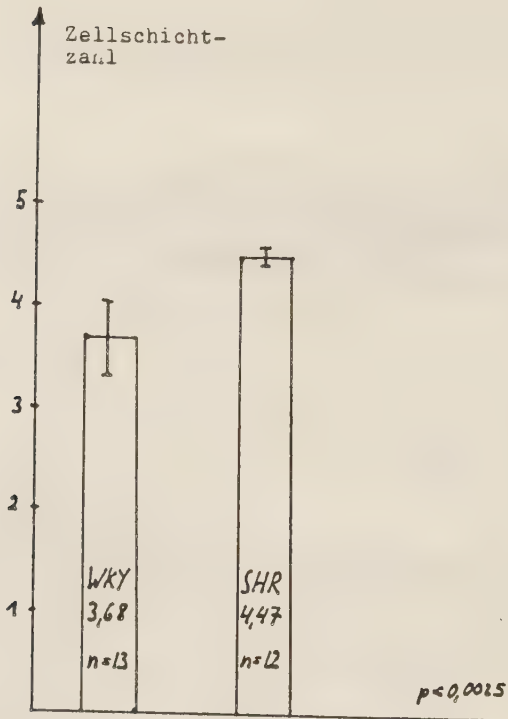
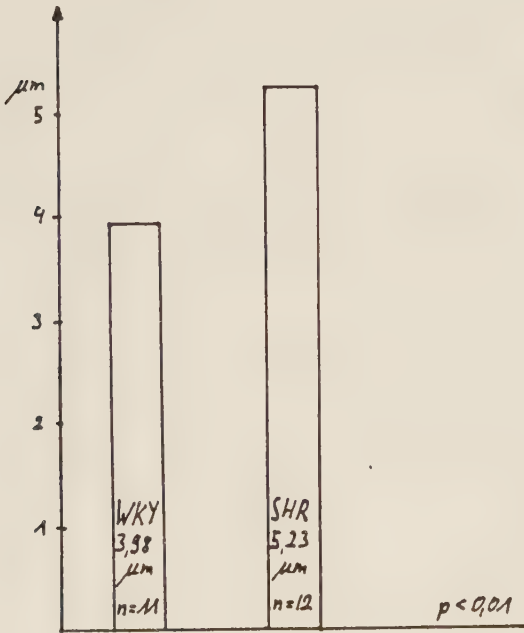


Abb. 11 : Mittlere Muskelzellschichtdicke von Koronargefäßen
bei WKY und SHR :



bei WKY die Wandspannung auf 65,93% des Ausgangswertes bei Ringerlösung, bei SHR dagegen nur auf 93,7%. (Abb. 12)

Für die WKY-Gefäße besteht demnach die Möglichkeit, die Wandspannung bei Ruhetonus durch Kontraktion und Dilatation um zusammen 59% zu variieren. Die SHR-Koronarien weisen eine Regelungsbreite von 82,1% auf, wobei aber nur 6,3% auf die Dilatation entfallen. (Abb. 13)

3.3.2 Aktive Wandspannung:

Die aktive Wandspannung (T) entspricht der Differenz der Wandspannung bei isometrischer K-bedingter Kontraktion T_K und einem relaxierten Zustand durch calciumfreie Lösung ($T_{\text{cufr.}}$).

Die SHR entwickeln eine aktive Wandspannung von 1,289 mN/mm, die WKY haben ein T von 1,162 mN/mm.

Die aktive Wandspannung ist bei den SHR-Gefäßen um ca. 11% größer als bei den WKY (Abb. 14), (n.s.).

3.3.3 Mediastress:

Mediastress (σ) ist die Wandspannung T pro Einheit Mediadicke ($Md.$). Der Mediastress wurde bei Ruhetonus, (R-Lösung) Kontraktion (K-Lösung) und bei Dilatation (CA.-fr.-Lösung) bestimmt. (Tab. 4) Der Mediastress ist bei den WKY in allen Versuchslösungen höher als bei SHR. Die Kollektive unterscheiden sich signifikant. (Tab. 4, Abb. 15a). Im Einzelnen beträgt der Mediastress für SHR bei K-Lösung 63% des WKY-Werts, bei R-Lösung 49% und bei calciumfreier Lösung 61,5% (Abb. 15b). Die SHR-Gefäße haben trotz erhöhter Druckbelastung infolge der Mediatypertrophie einen geringeren Mediastress.

Abb. 12a : Wandspannung T von WKY- und SHR- Gefäßen bei der Vordehnung L_{10} (100mmHg) in Kalium-, Calciumfreier- und Ringerlösung

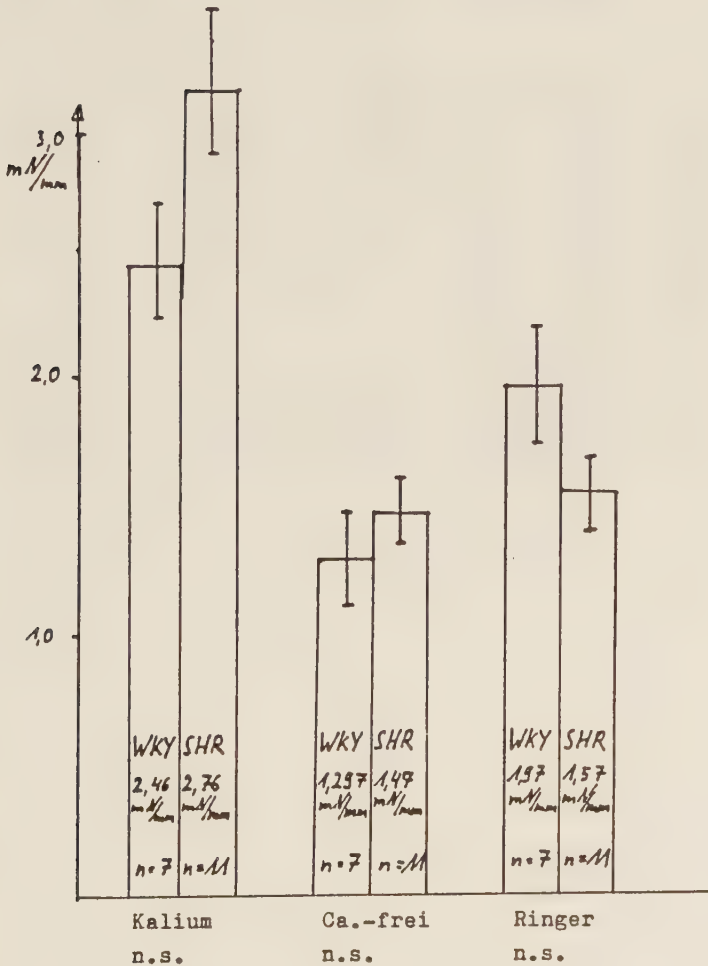
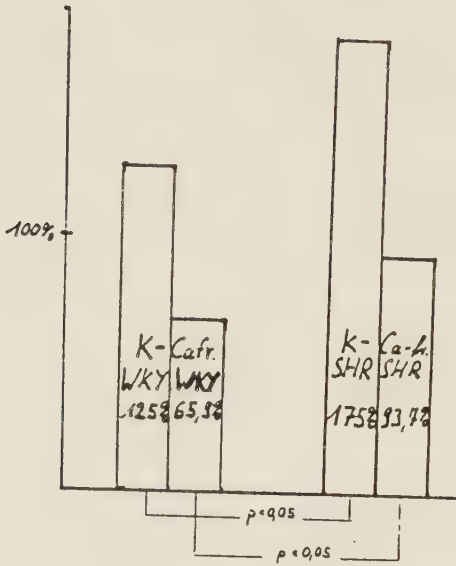


Abb. 12b. : Wandspannung von WKY und SHR in Kalium- bzw. Calciumfreier Lösung in % der Wandspannung in Ringerlösung (100%)



Tab. 3 : Wandspannung bei einer Vordehnung $L_{1,0}$ für WKY (W)
bzw. SHR (S) in Ringer (R), Kalium (K) und
Calciumfreier (Ca) Lösung.
Angaben in mN/mm.

Nr	TKW	TCaW	TRW	TKS	TCaS	TRS
1	2,755	1,773	2,073	2,377	1,432	1,494
2	3,379	1,843	3,211	3,100	1,449	1,960
3	2,059	1,029	1,355	4,335	2,438	2,570
4	2,741	1,310	2,320	1,535	1,246	1,370
5	2,887	1,272	1,715	4,267	1,538	1,603
6	2,066	0,890	1,430	2,595	1,284	1,340
7	1,500	0,380	1,544	1,556	1,080	1,153
8	2,287	1,880	2,084	1,773	1,067	1,262
9				3,525	1,717	1,840
10				3,399	1,729	1,125
11				1,913	1,199	1,556
Mittel- wert	2,459	1,297	1,967	2,76	1,471	1,57
SEM	0,210	0,186	0,216	0,312	0,118	0,128

Abb. 13 : Koronarreserve (Dilatationsfähigkeit) und Kontraktionsfähigkeit von WKY und SHR Koronarsegmenten in Bezug auf die Ruhewandspannung (Ringer) bei 100mmHg effektivem transmuralen Druck

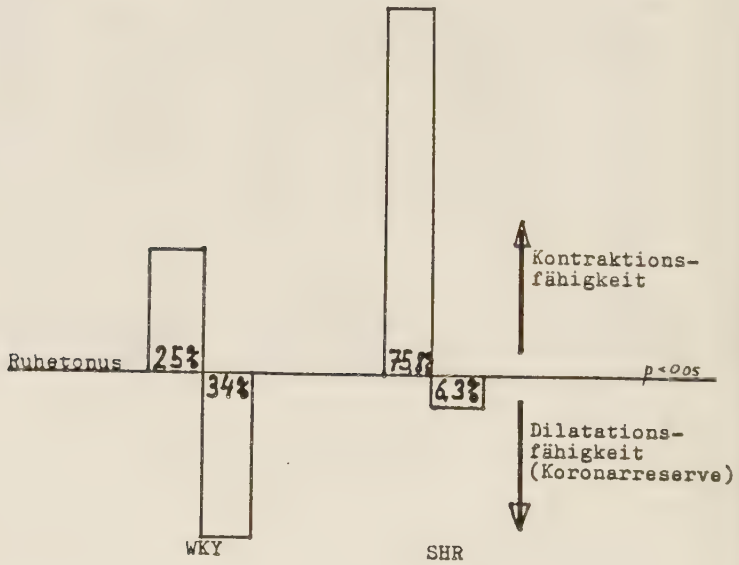


Abb. 13b : Verminderte Dilatationsfähigkeit von SHR-Segmenten im Vergleich zu WKY-Segmenten über den gesamten physiologischen Regelungsbereich. Normierung jeweils auf arteriellen Mitteldruck ($L_{art}=1,0$).



Vergleiche Abb.13a und
Abb. 19-22

Abb. 14a : Aktive Wandspannung ΔT [mN/mm] von WKY- und SHR-Segmenten bei einer Vordehnung $L_{1,0}$

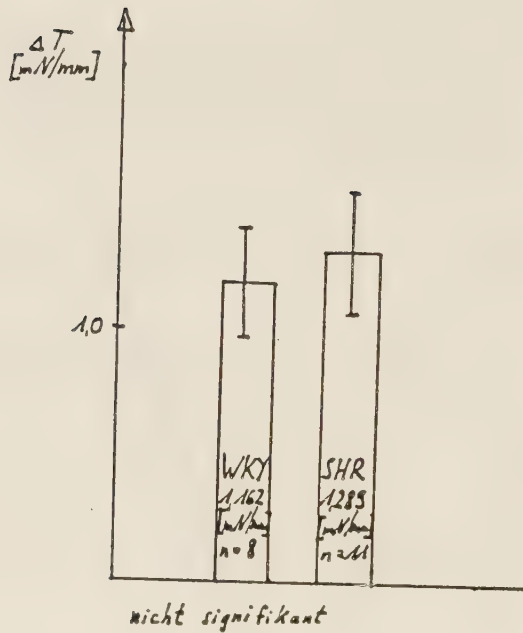
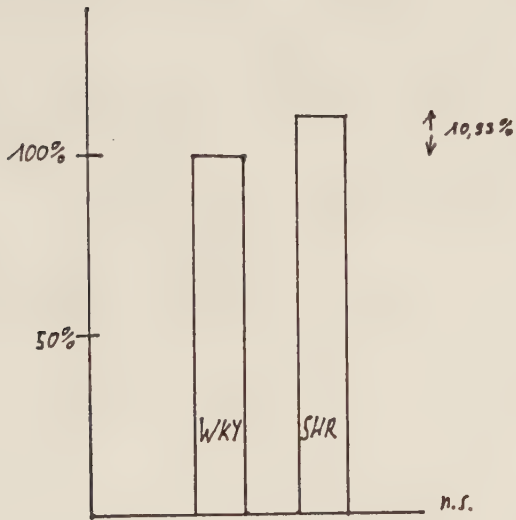


Abb. 14b : Aktive Wandspannung von SHR im Vergleich zu WKY in %; WKY $\hat{=}$ 100%



3.3.4 Aktiver Mediastress:

In Analogie zur aktiven Wandspannung berechnet sich der aktive Mediastress als

$$\Delta\tilde{\sigma} = \Delta\tilde{\sigma}_K - \Delta\tilde{\sigma}_{\text{cafr}} \left[\frac{\text{mN/mm}}{\mu\text{m}} \right]$$

Für WKY ergibt sich damit für $\Delta\tilde{\sigma} = 0,0087 \frac{\text{mN/mm}}{\mu\text{m}}$, für SHR $\Delta\tilde{\sigma} = 0,055 \frac{\text{mN/mm}}{\mu\text{m}}$; $p < 0,05$. Der aktive Mediastress bei WKY ist um 63% größer als bei SHR. (Abb. 16)

3.3.5 Aktive Spannung pro Muskelzellschicht:

Auch hier ergibt sich ein für die WKY Gefäße erhöhter Wert. Angaben in $[\text{mN/mm}]$ pro Muskelzellschicht:

WKY: $0,33 \pm 0,06$ (SEM), gegenüber SHR: $0,28 \pm 0,08$ (SEM)

Der Unterschied beider Kollektive ist nicht signifikant (Abb. 17, Tab. 2 + 3).

3.3.6 Wandspannung bei variablem effektivem transmuralen Druck:

Die bisher beschriebenen Ergebnisse stammen aus Messungen bei einer Vordehnung $L_{1,0}$, entsprechend einem effektivem transmuralen Druck von 100 mmHg. Durch die beschriebene experimentelle Anordnung war es möglich, bei unterschiedlicher Vordehnung die jeweils auftretende Zugkraft zu messen. Trägt man solche Wertepaare in einem Koordinatensystem gegeneinander auf (Ordinate = Kraft $[\text{mN/mm}]$; Abszisse = Vordehnung mmHg), so entsteht für jedes Gefäß eine annähernd exponentielle Kurve (Abb. 18). Die unterschiedliche Geometrie und Kraftentwicklung der Gefäße bedingen dabei eine Kurvenschar. Für die vergleichenden statistischen Untersuchungen wurden die gemessenen Zugspannungen logarithmiert und die jeweilige Vordehnung des Gefäßes auf zwei Fixpunkte normiert. Ein Fixpunkt ist die Aufdehnung, die einem effektiven transmuralen Druck von 100 mmHg ($L_{1,0}$) entspricht, der andere Fixpunkt ist der Drahtabstand, der der Aufdehnung des Gefäßes beim arteriellen Mitteldruck der Ratte entsprochen hätte (L_{art}).

Werden die Wertepaare jetzt in einem Koordinatensystem eingetragen (Ordinate = $\lg$ Kraft; Abszisse = normierte Vordehnung) entsteht eine Gerade. Je größer dabei die Steigung, desto größer ist die Zunahme der Spannung bei definierter Erhöhung des effektiven transmuralen Drucks (Steigung = $\frac{\Delta T}{\Delta l}$). Die Vordehnung bei gleicher Wandspannung ist also um so kleiner, je weiter links die Gerade im Koordinatensystem liegt. Für die statistische Erfassung wurde für jedes Gefäß einzeln die Geradengleichung $y = ax + b$ ermittelt. (a = Steigung; b = Vordehnung)

Aus den Mittelwerten für die Faktoren a und b ergibt sich dann die Geradengleichung des jeweiligen Kollektivs (Abb. 19 - 24, Tab. 5).

Der statistische Vergleich zwischen den Kraftdehnungskurven in R-Lösung und K-Lösung bzw. Ca.-fr.-Lösung und K-Lösung zeigt einen signifikanten Unterschied, sowohl bei WKY, als auch bei SHR, unabhängig von der Normierung auf $L_{1,0}$ oder $L_{art.}$. Im Vergleich nur in Bezug auf die Kraftdehnungskurven in K-Lösung nachweisen, sowohl bei Normierung auf $L_{1,0}$, als auch auf $L_{art.}$.

3.3.7 Gefäßsteifigkeit:

Zur Beurteilung der Gefäßsteifigkeit wurde der Steigungswinkel α der Geraden berechnet, die sich ergibt, wenn der Quotient aus $\Delta T / \Delta \epsilon$; T = Spannung gegen *Steilheit ($\frac{T}{\epsilon}$) aufgetragen wird (40)*
 ϵ = Strain; eine dimensionslose Größe, die die Deformation eines Muskels infolge Krafteinwirkung in Bezug auf die ungedehnte Ruhelänge beschreibt.

α wurde für jedes Gefäß bei jeder der drei Lösungen berechnet. Für die Statistik wurde der durchschnittliche Steigungswinkel jedes Kollektivs ermittelt. (Tab. 6). Es sind keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Tab.4: Mediastress $\bar{\sigma}$ für WKY(W) und SHR (S) in Ringer(R)-, Kalium(K)-, und Calciumfreier(Ca) Lösung :

$$\left[\frac{mN/mm}{\mu m} \right]$$

Nr	$\bar{\sigma}_{KW}$	$\bar{\sigma}_{CaW}$	$\bar{\sigma}_{RW}$	$\bar{\sigma}_{KS}$	$\bar{\sigma}_{CaS}$	$\bar{\sigma}_{RS}$
1	0,306	0,197	0,230	0,088	0,053	0,055
2	0,203	0,114	0,198	0,140	0,065	0,088
3	0,158	0,079	0,100	0,186	0,105	0,110
4	0,201	0,096	0,170	0,086	0,070	0,078
5	0,176	0,077	0,100	0,141	0,032	0,052
6	0,160	0,069	0,110	0,129	0,063	0,066
7	0,119	0,098	0,110	0,058	0,040	0,043
8				0,077	0,046	0,055
9				0,194	0,094	0,100
10				0,123	0,062	0,076
11				0,089	0,056	0,070
Mittelwert	0,189	0,104	0,145	0,119	0,064	0,072
SEM	0,02	0,015	0,02	0,01	0,005	0,006

K-WKY versus K-SHR : $p < 0,01$
CaWKY versus CaSHR : $p < 0,05$
R-WKY versus R-SHR : $p < 0,005$

Abb. 15a : Mediastress ($\overline{R_2}$) bei $L_{1,0}$ in K^+ , Ringer, und Ca-fr.-Lösung

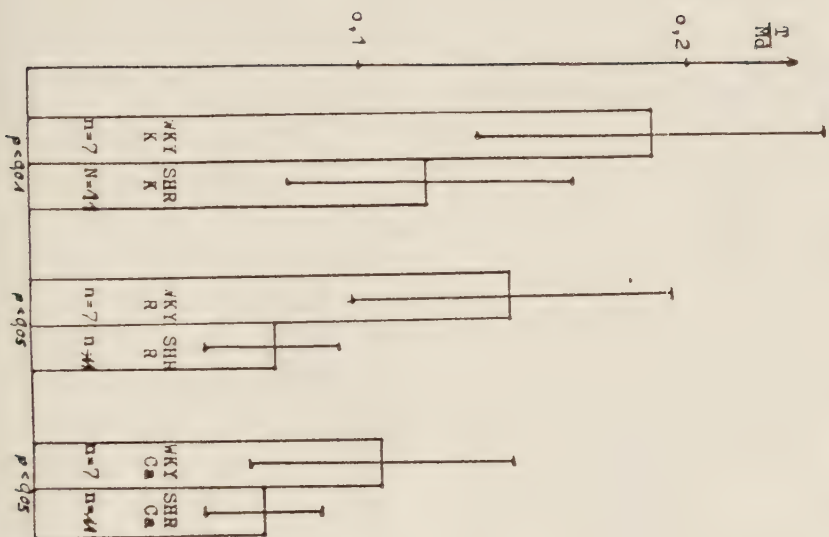


Abb. 15b : Mediastress von SHR in K^+ , Ringer, Ca-fr.-Lösung in Prozent von WKY. (WKY = 100%)

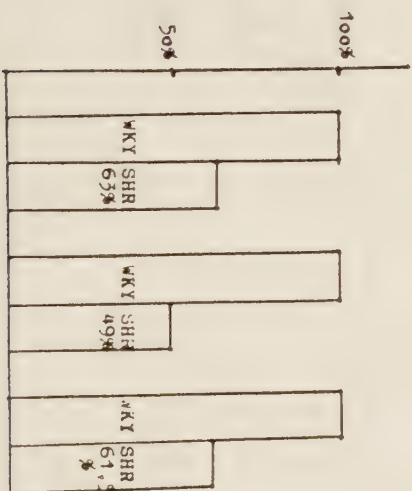


Abb 16 :

Aktiver Mediastress bei 100mmHg in $\left[\frac{mmHg}{mm} \right]$ und Aktiver Mediastress in Prozent (Abb. 16b)

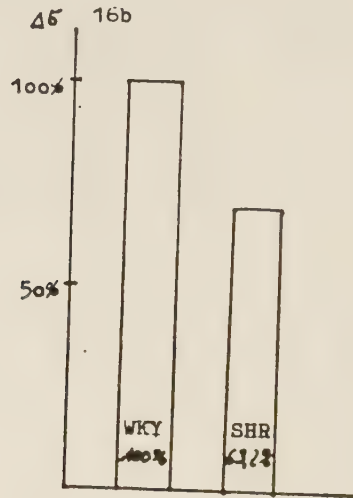
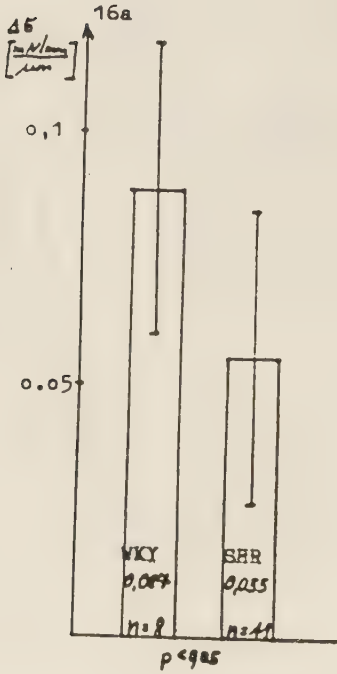


Abb. 17 : Aktive Spannung pro muskelschicht.

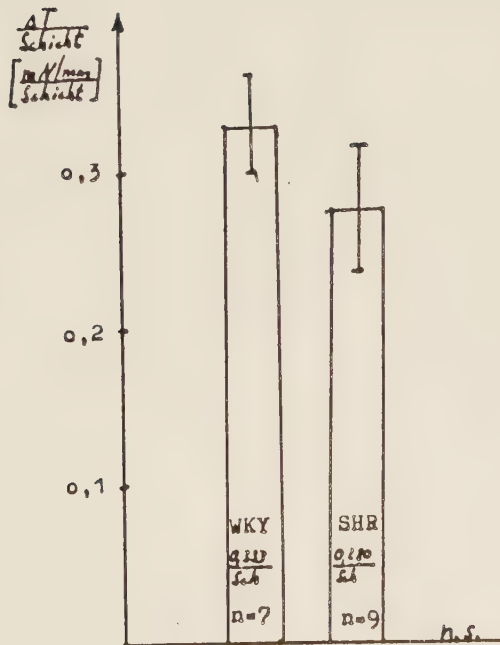
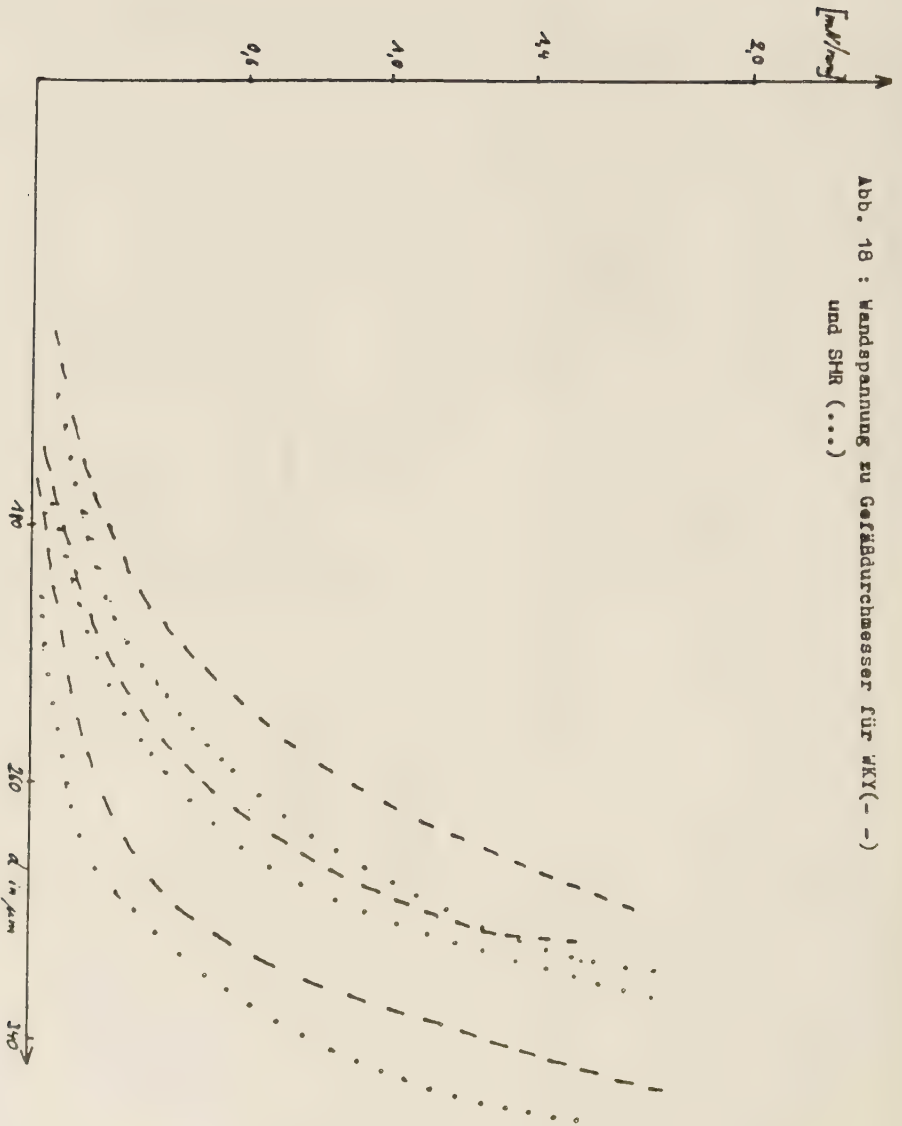


Abb. 18 : Wandspannung zu Gefäßdurchmesser für WKY(- -) und SHR (....)



3.3.8 Muskelsteifigkeit:

Für die Muskelsteifigkeit ist der Steigungswinkel K_m maßgebend, der entsteht, wenn der Quotient aus Mediastress und Strain durch Stress dividiert wird.

Die Berechnung von K_m erfolgte analog von $\angle$ (s.o.)
Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen der Muskelsteifigkeit von WKY und SHR bei K-Lösung ($p < 0,05$), (Tab. 6), wo die SHR eine geringere Steifigkeit aufwiesen als die WKY-Gefäße.

Tab. 5 : Wandspannungs-Vordehnungsbeziehung :

Daten zu den Geradengleichungen $y=ax+b$ für WKY und SHR

Bezeichnung der Gleichung	Faktor a Mittel- wert	Nr.	Faktor b Mittel- wert	Nr.	Signifikanz
SRL _{1,0}	8,698	1	8,311	2	1 / 3 - 2 / 4 -
SCL _{1,0}	9,089	3	8,728	4	1 / 5 + 2 / 6 +
SKL _{1,0}	5,596	5	4,504	6	3 / 5 + 4 / 6 +
SRL _{art}	8,98	7	8,227	8	7 / 9 - 8 / 10 -
SCL _{art}	9,230	9	8,549	10	7 / 11 + 8 / 12 +
SKL _{art}	5,681	11	4,439	12	9 / 11 + 10 / 12 +
WRL _{1,0}	9,635	13	8,993	14	13 / 15 - 14 / 16 -
WCL _{1,0}	9,613	15	9,440	16	13 / 17 + 14 / 18 +
WKL _{1,0}	5,686	17	4,898	18	15 / 17 + 16 / 18 +
WRL _{art}	9,224	19	8,408	20	19 / 21 - 20 / 22 -
WCL _{art}	9,343	21	9,504	22	19 / 23 + 20 / 24 +
WKL _{art}	5,504	23	4,805	24	21 / 23 + 22 / 24 +
					- = nicht signi- fikanter
					+ = p 0,01

Im Vergleich Wky/Shr ergibt sich nur für 10/22 ein signifikanter Unterschied.

S=SHR; W=WKY

L_{1,0} = Normierung auf 100mm/Hg

L_{art} = Normierung auf arteriellen Mitteldruck

R=Ringerlsg.; K=Kaliumlsg.; C=Calciumfreie Lösung

Abb 19 : Wandspannungs-Vordehnungskurve für SHR
Normierung auf $L_{1.0}$

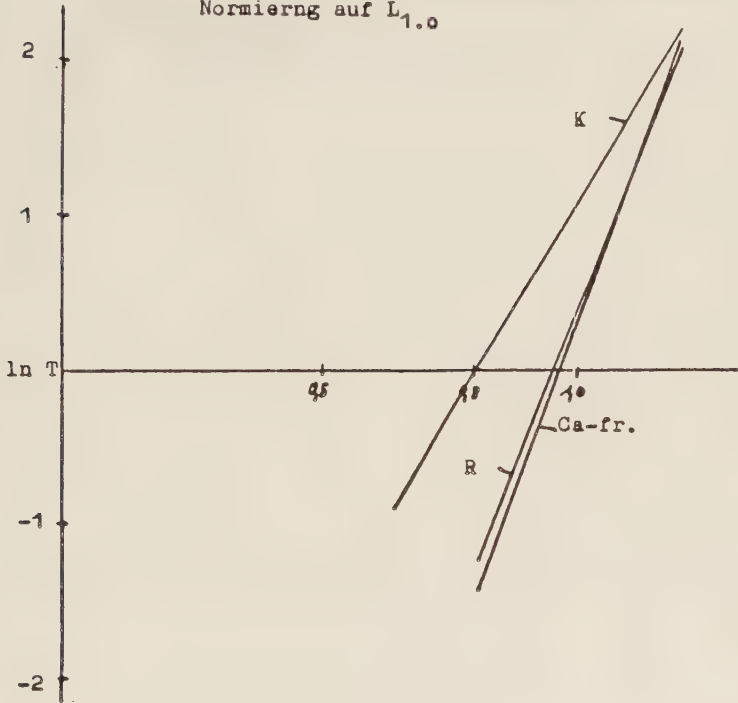


Abb . 2o : Wandspannungs-Vordehnungskurve für SHR.
Normierung auf L_{art}

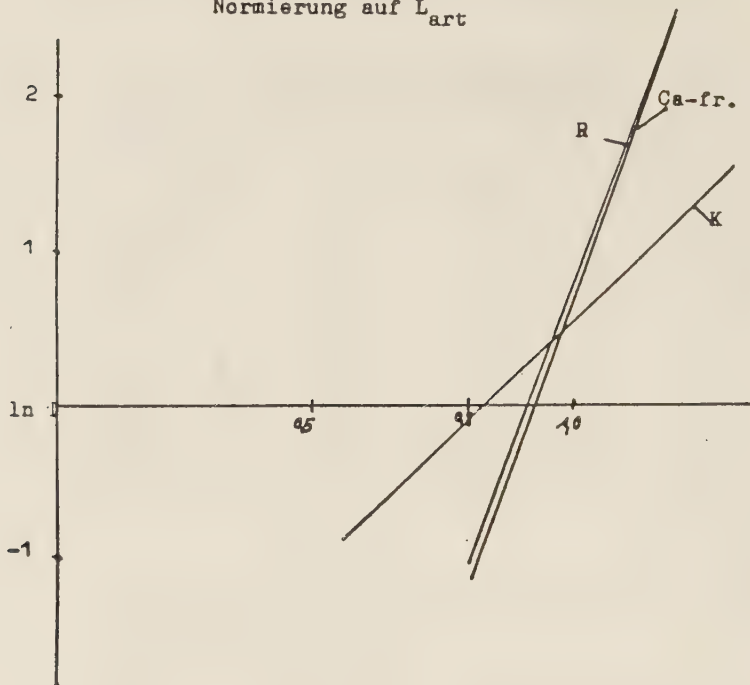


Abb. 21 : Wandspannung σ -Vordehnungskurve für WKY
Normierung auf $L_{1,0}$

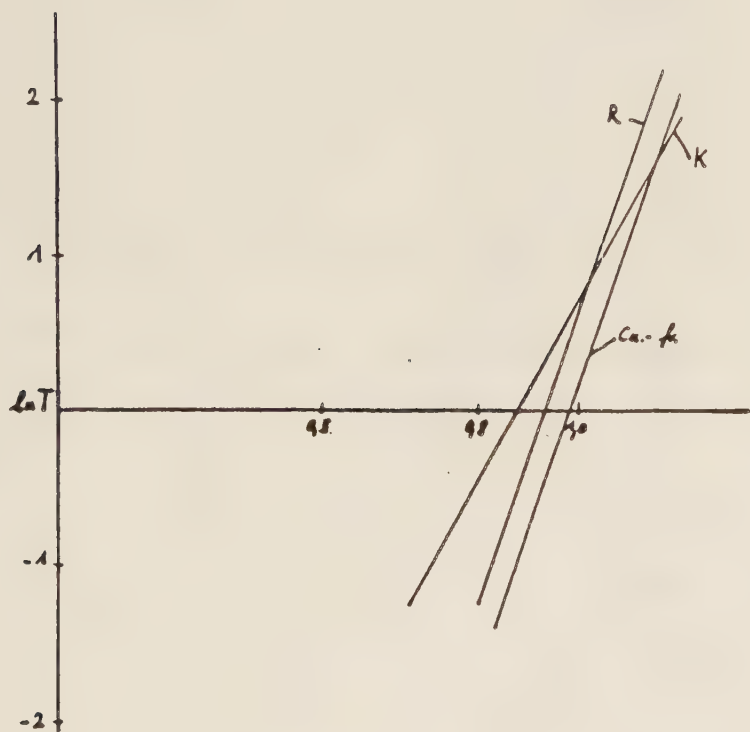


Abb. 22 : Wandspannungs-Vordehnungskurve für WKY
Normierung auf L_{art}

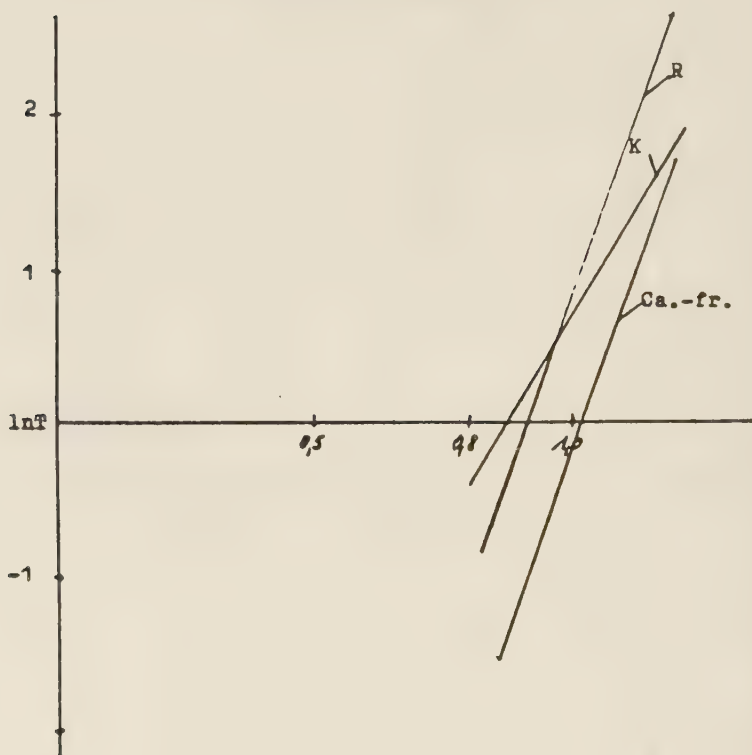
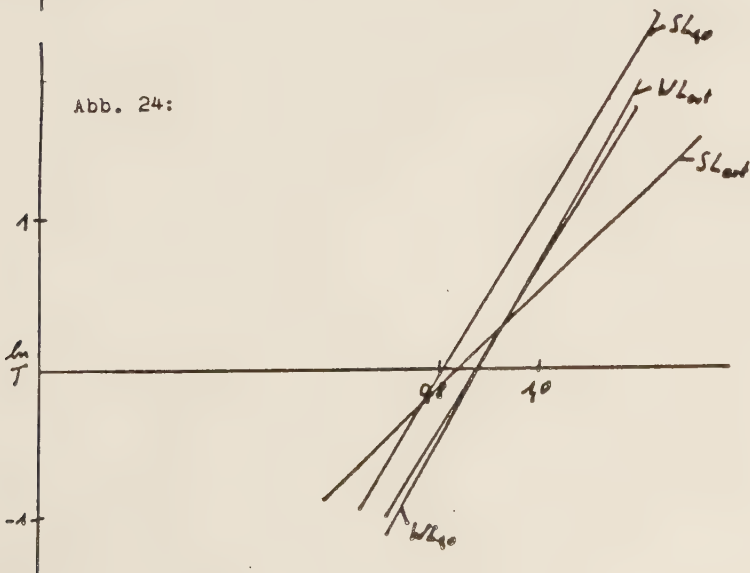
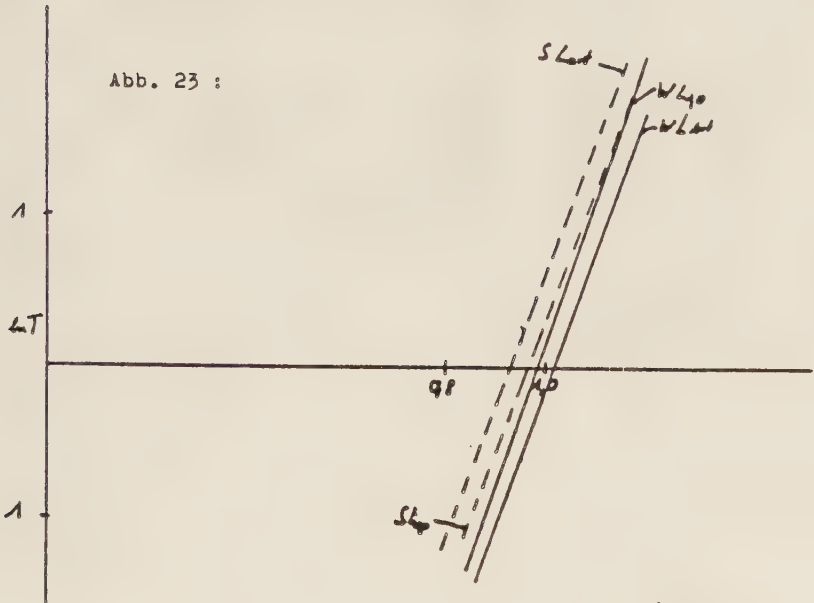


Abb. 23 u 24 : Wandspannungs-Vordehnungskurven bei Ca-fr.-
(Abb.23) und K^+ -Lösung (Abb.24) für WKY und
SHR. Normierung auf $L_{1.0}$ und L_{art} .



Tab. 6 : Mittlere Steigungswinkel α und K_m für Gefäßsteifigkeit bzw. Muskelsteifigkeit von WKY- und SHR-Segmenten :

	Mittlerer Steigungswinkel		WKY versus SHR n=11
	WKY	SHR	
α_R	88,76	89,14	n.S.
K_R	75,21	72,29	n.S.
α_{Ca}^m	88,93	89,30	n.S.
K_{Ca}	76,10	74,86	n.S.
α_K^m	87,64	88,39	n.S.
K_m	62,20	59,83	p<0,05

R=Ringerlösung

Ca=Calciumfreie Lösung

K=Kaliumlösung

Abb. 25 : Stress-Strain Beziehung für je ein WKY und SHR Gefäß.

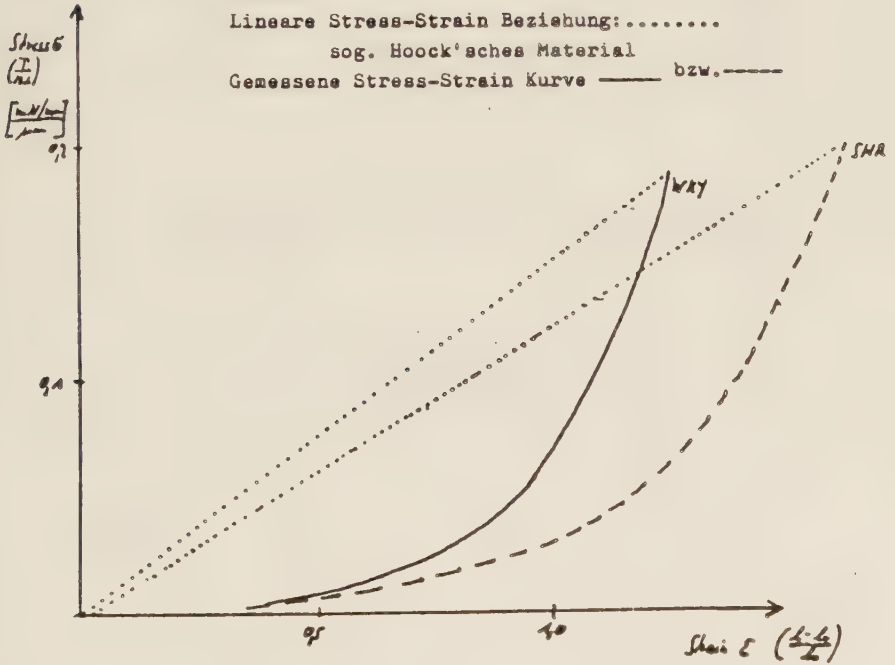


Abb.26a : Gefäßsteifigkeit für WKY

Gest α bei Ca-fr. : 88,93

R : 80,76

K⁺ : 67,64

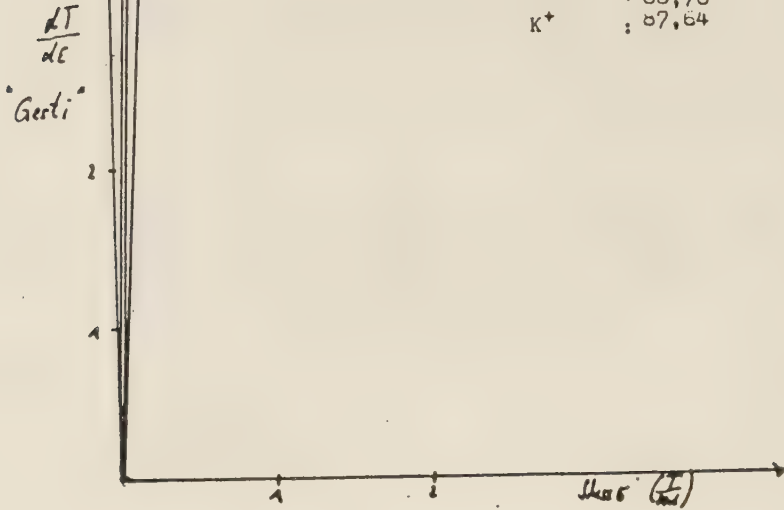
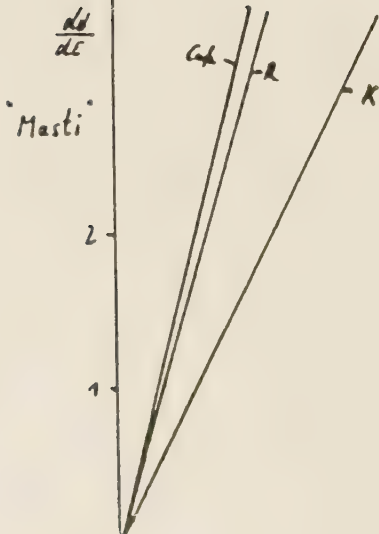


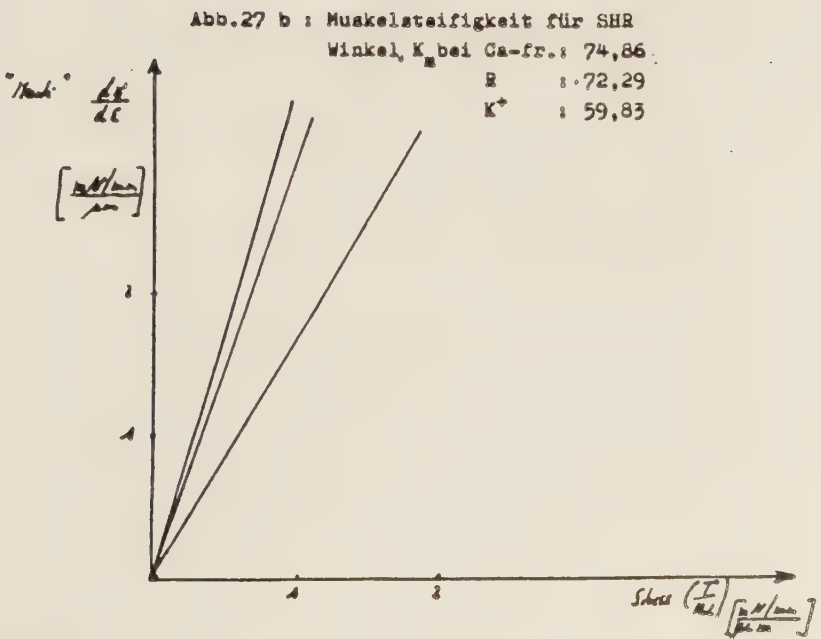
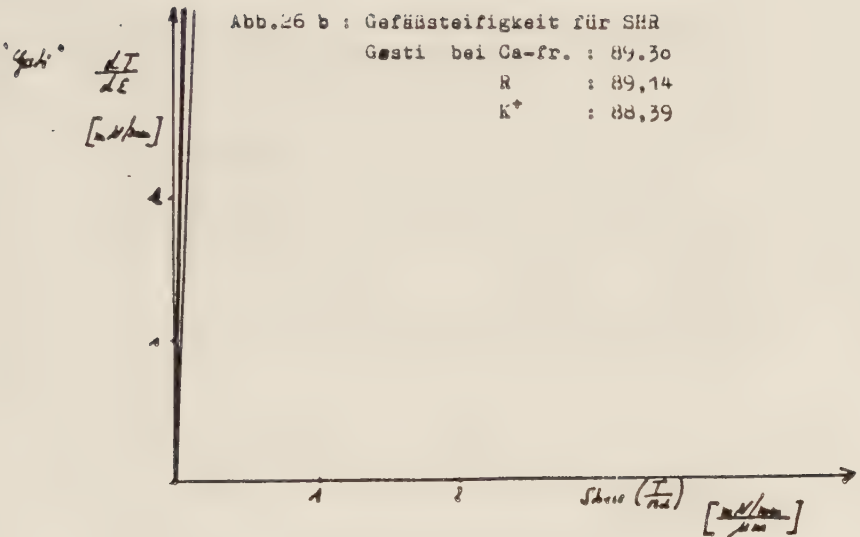
Abb.27a : Muskelsteifigkeit für WKY

Winkel K_m bei Ca-fr : 76,10

R : 75,21

k : 64,2





4. Diskussion:

Ziel dieser Arbeit ist es, an isolierten koronaren Widerstandsgefäßen (3,4,19,22) von SHR eine mögliche Mediahypertrophie sowie eine verminderte Dilatationsfähigkeit im Vergleich zu WKY-Gefäßen nachzuweisen, um zum pathophysiologischen Verständnis der Hypertonie bedingten Koronarangiopathie und damit zur Wahl der optimalen therapeutischen Ansatzpunkte beizutragen.

Im Folgenden werden die gefundenen Ergebnisse diskutiert.

4.1 Die SHR-Ratte als Modell der humanen Hypertonie:
Als bestes Modell für den essentiellen Hochdruck beim Menschen gilt heute die spontanhypertone Ratte (28,38,46).

Die wichtigsten Argumente dafür sind:

- a) die Vererbung des Hochdrucks erfolgt auch bei SHR polygen
- b) Verschlechterung der Hypertonie bei umweltbedingter Disposition, wie Stress oder hohe Kochsalzzufuhr
- c) langsame Entwicklung des Hypertonus
- d) in der Frühphase der Hypertonie sind ursächlich auch nervale Faktoren involviert
- e) erhöhte Gefäßreaktivität
- f) im Manifestationsalter ist der totale periphere Widerstand erhöht
- g) die Koronarreserve ist eingeschränkt (36,75,85)

Alle diese Faktoren sind auch bei der essentiellen Hypertonie des Menschen von Bedeutung. (11,52,57)
Hinzu kommt, daß sich am SHR-Modell eine reine Hypertoniebedingte Mikroangiopathie untersuchen läßt, ohne daß auch arteriosklerotische Veränderungen diese überlagern würden.

Diese Argumente sprechen dafür, daß die am Modell der SHR gefundenen Resultate Denkmodelle auch für die essentielle humane Hypertonie liefern.

4.2 Versuchslösungen:

4.2.1 Ringerlösung:

Für die Präparation wurde eine auf 0° C gekühlte Ringerlösung benutzt (Tab. 1), um die Stoffwechselvorgänge in der Gefäßwand auf ein Minimum zu reduzieren und konnten somit die Funktionsfähigkeit der Präparate über die Versuchsdauer hinaus sicherstellen.

4.2.2 Kaliumlösung:

Durch die Zugabe von K-Lösung (Tab. 1) erhöht sich die extrazelluläre K-Ionenkonzentration, was zu einer Depolarisation an der glatten Muskulatur und damit zu einer Kontraktion der Gefäße führt. Darüberhinaus bewirkt Kalium eine Freisetzung von Noradrenalin aus den intramural gelegenen adrenergen Nervenendigungen. Noradrenalin wirkt dann an postsynaptischen Alpharezeptoren kontraktionssteigernd. (39,80,83)

Eine KCl-Kontraktion von 120-125 mM/l löst dabei eine maximale Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur aus. (53,80,83) In unserer Arbeitsgruppe konnten wir das auch in Bezug auf die koronaren Widerstandsgefäße bei SHR und WKY nachweisen. (67)

4.2.3 Calciumfreie Lösung:

Katz und Lindner verwendeten 1938 erstmals eine calciumfreie Lösung zur Dilatation des Koronargefäßsystems. (27,37,76,83) Eine Kontraktion von Muskelzellen ist ohne Calciumionen nicht möglich (27,37,76,88). Die klassische experimentielle Methode zur Vasodilatation ist deshalb die auch von uns angewandte Einbringung von calciumfreier Lösung. (31,77,83)

4.3 Myograph:

Der von Mulvany und Halpern entwickelte Myograph (17, 21, 57) für Versuche mit peripheren Widerstandsgefäßen hat gegenüber bisher verwendeten Methoden, wie z. B. die "helical-strip" - Methode (12, 25) verschiedene Vorteile:

- a) Diese Methode ist gewebeschonender als bisherige Messvorrichtungen
- b) Die Gefäße werden nie über den physiologischen Bereich hinaus gedehnt, es findet also keine traumatisch bedingte Verletzung der Gefäßarchitektur statt
- c) Die Muskelkontraktion ist in Bezug auf die circumferentielle Kontraktionsrichtung und die umgebenden Gewebestrukturen in vivo und in vitro vergleichbar. (8, 46, 47)

4.4 Kriterien für die Versuchsauswertung des WKY - bzw. SHR-Kollektive:

4.4.1 Mechanische Kriterien:

In das WKY bzw. SHR-Kollektiv wurden nur Gefäße aufgenommen, deren Wandspannung bei K-Aktivierung mindestens 125% über der Ruhewandspannung in Ca-fr.-Lösung bei WKY mindestens 10%, bei SHR mindestens 5% unter dem Wert beim Ruhetonus lag.

4.4.2 Morphologische Kriterien:

Es durften unter dem Stereomikroskop keine präparationsbedingten Gefäßverletzungen festzustellen und an keiner Stelle eine zirkuläre Ummantelung des Gefäßzylinders mit Myokard oder Bindegewebe zu erkennen sein.

4.4.3 Präparationstechnische Vorbedingungen:

Die Präparationszeit, gemessen von Beginn der Äthernarkose bis zum Beginn der Äquilibration durfte 75 Minuten nicht überschreiten. Wie Vorversuche ergaben, haben Gefäße, die diese Bedingungen erfüllen, im mechanischen (s. o.) und im pharmakologischen Bereich (Rezepttorensensibilität) vor und nach der Versuchsreihe vergleichbare Funktionen.

4.5 Fehlerdiskussion über die Mediadickenbestimmung und die Bestimmung der Muskelzellschichtzahl.

4.5.1 Fehlerdiskussion zur Mediadickenbestimmung:

Die Fehler bei der Mediadickenbestimmung können sich ergeben aus:

4.5.1.1 Schnitttechnik der Gefäßzylinder für die mikroskopischen Präparate:

Werden die fixierten Gefäßzylinder nicht genau orthogonal zur Gefäßachse geschnitten, so ergibt sich zwangsläufig eine vergrößerte Querschnittsfläche. Dabei führt eine Abweichung vom rechtwinkligen Anschnitt um den Winkel zu einem Vergrößerungsfaktor von $(\cos \alpha)^{-1}$. Damit läßt sich zeigen, daß eine Abweichung um $11,36^\circ$ eine Vergrößerung der Querschnittsfläche von nur 2% verursacht.

4.5.1.2 Diskrepanz von realer geometrischer Form und deren mathematischer Erfassung:

In vivo sind die Koronarquerschnitte annähernd kreisförmig. Bedingt durch die experimentelle Anordnung werden die Gefäße durch die Aufdehnung ellipsenähnlich verformt und in dieser geometrischen Form auch fixiert. Dadurch ist die Media an den Hauptscheiteln dieser "Ellipse" durch die Halte-drähte zwangsläufig komprimiert (vergleiche Abb. 4),

an den Nebenscheiteln dagegen sicher nicht. Um den Meßfehler möglichst klein zu halten, wurde die gesamte Mediafläche bestimmt und daraus dann über Kreisformeln die Mediadicke errechnet (entsprechend der realen Gefäßform). Zur genauen Bestimmung der Fehlergröße sind Untersuchungen bei unverformten, aber aufgedehnten Gefäßen notwendig.

4.5.1.3 Messungenauigkeit computergestützter Planimetrie bzw. dem ungenauen Abtasten der Intima- Media-Grenze, sowie der Media-Adventitia- Grenze mit dem Magnetgriffel (Cursor) des Planimergerätes:

Die Grenzen der Meßgenauigkeit des Planimeterprogramms liegen im Auflösungsvermögen der Magnetplatte. Mit der verwendeten Platte waren Punkte mit einem Abstand bis auf 0,1 mm voneinander zu unterscheiden. Legt man die am häufigsten benützte Vergrößerung von 530-fach zugrunde, so entsprechen diesen 0,1 mm Auflösungsschärfe ca. 0,2 μ m auf dem Präparat. Für die WKY-Media macht dieser Fehler ca. 1,4% aus, für die SHR-Media ca. 0,85%. Beim Abtasten einer Probestfläche von genau 100 cm², also etwa der Fläche bei der Mediabestimmung entsprechend, ergaben sich Flächengrößen von 99,36 cm² bis 100,79 cm². Damit liegt der Abtastfehler für Flächen von 100 cm² unter 1%.

Zusammenfassung:

Grundsätzlich sind zwei Möglichkeiten zu unterscheiden:

a) Vergleich von SHR und WKY innerhalb dieser Versuchsreihe:

Aller Fehler werden für beide Kollektive in gleicher Weise begangen. Sie haben daher keinen Einfluß auf die Signifikanz der Ergebnisse

b) Vergleich mit Mediadickenbestimmungen mit anderen Versuchsanordnungen:

Hier sind die versuchsspezifischen Besonderheiten wie Dehnungszustand bei Fixation, Deformierung der Gefäße und Fehlergröße mit zu berücksichtigen

4.5.2 Fehler bei der Bestimmung der Muskelzellschichtzahl und Muskelzellschichtdicke:

4.5.2.1 Muskelzellschichtzahl:

Durch die elektronenmikroskopischen Aufnahmen ist eine gute Übersicht über den Wandaufbau möglich und somit eine sichere Identifizierung der Muskelzellschichten an mindestens 12 verschiedenen Stellen können evtl. Fehlbestimmungen durch Schwankungen im Wandaufbau praktisch ausgeschlossen werden. Die Angaben über die Muskelzellschichtzahl sind im Vergleich zwischen den untersuchten Kollektiven aber auch im Literaturvergleich von hoher Zuverlässigkeit.

4.5.2.2 Muskelzellschichtdicke:

Die Muskelzellschichtdicke wurde aus der Mediadicke und der Zellschichtzahl in der Media berechnet. Auf die Bestimmung dieser beiden Größen und die auftretenden Fehlermöglichkeiten wurde bereits eingegangen. Hier kommt hinzu, daß der Intrazellulär-raum nicht berücksichtigt ist und damit die Angaben für die Muskelzellschichtdicke geringfügig zu hoch sind. Zu betonen ist, daß diese Aussage nur für die Zellschicht im Ganzen, nicht jedoch für die einzelne Muskelzelle gilt. Wie aus den Abb. 9a und 9b zu sehen ist, sind

a) die Muskelzellen nicht gleich dick. Eine Messung einzelner Muskelzellen wurde in dieser Versuchsreihe nicht durchgeführt, und

- b) laufen die Muskelzellen in den Zählbereich zum Teil spindelförmig aus, sodaß dadurch eine Aussage lediglich über die Muskelschichtdicke, (nicht aber die Muskelzelldicke) gemacht werden kann.
- c) Auf die Bedeutung des Intrazellulär-raums wurde bereits eingegangen.

4.6 Fehlermöglichkeiten bei der Messung der Zugspannung und bei der Bestimmung des Drahtabstandes:

4.6.1 Messung der Zugspannung:

Diese Kraft wird über den starren Haltebacken der beiden in der Myographenkammer gleichzeitig verfügbaren Systeme gemessen. Über einen Kraftmesser, der an einen temperaturkompensierten Differentialverstärker angeschlossen ist, können die Werte dann auf einem Schreiber registriert werden, wobei jedem Ausschlag eine Kraft zugeordnet werden kann. Die Eichung dieses Schreiberausschlags erfolgte nach jeweils ca. 20 Versuchen. (Die Kalibrierung erfolgte durch bekannte Eichgewichte.) Die Ausschläge auf diese Eichgewichte wurden bei einer Temperatur von genau 37,0° C gemessen und daraus dann der Eichfaktor bestimmt. Die Drift des Eichfaktors zwischen zwei Eichungen betrug nie mehr als 1,5%. Um mögliche Unterschiede zwischen beiden Systemen auszugleichen, wurden die SHR- bzw. WKY-Gefäße bei jedem Versuch abwechselnd auf System 1 bzw. System 2 montiert. Von größter Bedeutung war die Temperaturkonstanz. Eine Schwankung von 0,5° C wirkte sich mit 3 - 5% bei der Kraftmessung aus. Um den temperaturbedingten Fehler so klein wie möglich zu halten, wurden alle Lösungen vor Zugabe in das Versuchsbecken auf 37° C erwärmt,

und die Messung selbst nur in einem Temperaturbereich von $36,8^{\circ}\text{C}$ bis $37,2^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

4.6.2 Bestimmung des Drahtabstandes:

Für jeden Versuch muß der Drahtabstand "0 μm " neu eingestellt werden, sobald die Gefäße auf die Drähte zwischen den Haltebacken aufgezogen waren. "0 μm " war erreicht, wenn sich die Drähte unter mikroskopischer Kontrolle über die gesamte intraluminale Strecke berührten. Um falsche Nulleinstellungen zu vermeiden, wurde diese Bestimmung während des Versuches bis zu dreimal wiederholt. Es mußten Abweichungen bis zu 6 μm korrigiert werden: Bei einem mittleren Gefäßdurchmesser von 270 μm bei $L_{1,0}$ entspricht dies einem Fehler von maximal 2,5%, der in die Drahtabstandeinstellung eingeht.

4.7 Diskussion der Ergebnisse aus dem Bereich Mechanik:

Die Eigenschaften des kardiovasculären Systems werden stark von mechanischen Vorgängen in Herz und Gefäßen beeinflusst. Deshalb sind die mechanischen Eigenschaften dieser Komponenten von großer Bedeutung. (2 , 8) Wichtige Parameter der Koronarzirkulation, wie Koronarfluss, Koronarreserve und Koronarwiderstand unterliegen mechanischen Einflüssen. (72 , 74) In den beschriebenen Versuchen haben wir uns bemüht, mechanische Parameter koronarer Widerstandsgefäße über die Wandspannung, den Mediastress, sowie die Gefäß- und Muskelsteifigkeit bei SHR und WKY-Ratten näher zu charakterisieren.

Wie die Ergebnisse der isometrischen Kraftmessungen zeigen, entwickeln die SHR-Gefäßsegmente bei einer Vordehnung, die 100mmHg effektivem transmuralen

Druck entspricht, bei maximaler Dilatation eine gegenüber WKY 13,5% höhere Wandspannung. Auch bei Kontraktion (K-Lösung) ist die Wandspannung bei SHR um 12% höher (Abb. 12). Für die aktive Wandspannung, die in Arbeiten Mulvany (46/49) bei der auch von uns gewählten Vordehnung von $L_{1,0}$ am größten war, ergab sich ein um ca. 11% höherer Wert bei den SHR-Gefäßen (Abb. 14b). Diese Ergebnisse decken sich nicht völlig mit Befunden, die Mulvany (46/47) und Warshaw (77/78) veröffentlicht haben. Mit der gleichen experimentiellen Anordnung fanden diese Autoren eine Erhöhung der aktiven Wandspannung bei SHR-Gefäßen zwischen 39% und 53% (Mulvany) für gleichaltrige Ratten, bzw. 35% (Warshaw) für 50 Wochen alte Ratten. Allerdings verwenden sie nicht Koronararterien, sondern Mesenterialgefäße ungefähr gleichen Durchmessers. Diese Diskrepanz kann möglicherweise durch die unterschiedliche Organherkunft der Gefäße erklärt werden. Einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung der Organspezifität geben Arbeiten von Bohlen (3/5). Dieser konnte an Gefäßen im Musculus Cremaster die Mediahypertrophie, die für Koronarien (vorliegende Arbeit) und Mesenterialgefäße (Mulvany e. a.) nachgewiesen ist, nicht beschreiben.

Die Koronarreserve, das heißt, das Verhältnis von Koronarwiderstand unter Ausgangsbedingungen zu Koronarwiderstand bei maximaler Dilatation ist eine entscheidende Kenngröße für die suffiziente bzw. insuffiziente Koronardurchblutung. Bei einer für WKY und SHR im physiologischen Bereich liegende Wandspannung von 100 mmHg konnte ein deutlich veränderter Regelungsbereich und eine verminderte Koronarreserve bei SHR nachgewiesen werden.

Bringt man die Wandspannung bei Kontraktion bzw. Dilatation der Gefäße in eine prozentuale Relation zur Wandspannung bei Ruhetonus, ergibt sich folgendes Bild: Die WKY-Gefäße haben ein Kontraktionsvermögen, das 25% der Ruhewandspannung entspricht, wobei die Dilatationsfähigkeit 34% der Ruhewandspannung erreicht. Diesen Werten entsprechen ca. 76% für die Kontraktion und nur 6,3% für die Dilatation bei SHR. (Abb. 13) Entsprechend den Erfordernissen können die SHR-Gefäße ihre Wandspannung um insgesamt ca. 82% der Ruhewandspannung variieren, die WKY um 59%. Dieses Anpassungsvermögen ist bei WKY etwa gleich auf die Kontraktion und Dilatation verteilt, bei SHR dagegen praktisch ausschließlich kontraktionsbedingt. Diese Ergebnisse unterstreichen Daten von Folkow e. a. (13, 15, 79), Klepzig (28) und andere Autoren (3, 15), die bei maximaler Dilatation der Gefäße einen erhöhten Flußwiderstand (Folkow) bzw. Koronarwiderstand (Klepzig) für SHR gemessen haben. Diese Ergebnisse wurden aus Perfusionsversuchen gewonnen.

Patienten mit hypertensiver Mikroangiopathie haben schon im jugendlichen Alter eine Einschränkung der Koronarreserve um ca. 34% (71, 72). Die hier gefundene Einschränkung der maximalen Dilatationsfähigkeit bei ca. 20 Wochen alten hypertonen Ratten könnte durchaus das tierexperimentielle Korrelat zu den gerade erwähnten humanpathologischen Befunden bei essentieller Hypertonie darstellen. Die verminderte Koronarreserve wird also neben der Mediahypertrophie auch durch eine verminderte Dilatationsfähigkeit bedingt. Das erhöhte Kontraktionsvermögen der SHR ist möglicherweise mit der von

Mulvany beschrieben erhöhten Sensitivität der SHR auf Noradrenalin bzw. Kalziumionen zu begründen (48, 43, 57).

4.7.1 Mediastress:

Stress ist definiert als die pro Einheit Muskelfläche wirksame Kraft bzw. in unserer experimentiellen Anordnung die pro Einheit Muskelfläche in isometrischer Vordehnung entwickelte Kraft. Der Mediastress ($\frac{T}{\mu A}$) ist sowohl im aktivierten Zustand der Gefäßmuskulatur, als auch bei dilatierten glatten Muskelzellen beim WKY-Kollektiv um ca. 37% erhöht. (Abb. 15b)

Der aktive Mediastress ($\frac{AT}{\mu A}$) ist bei den WKY-Gefäßsegmenten entsprechend um 37% erhöht. Nach den beschriebenen Ergebnissen ist bei den SHR-Gefäßen die pro Einheit Muskelfläche entwickelte Kraft kleiner. Allerdings ist die aktive Spannung pro Muskelzellschicht (Abb. 17) bei den SHR-Gefäßen nicht signifikant kleiner als bei den WKY-Segmenten. Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß die einzelne kontraktile Einheit in glatten Gefäßmuskulazellen am Rattenkoronargefäßsystem bei SHR weniger Kraft entwickelt als bei WKY-Kontrollgefäßen. Erst die Zunahme an kontraktileinheiten ermöglicht den SHR-Gefäßen, die verglichen mit WKY, höhere maximale Spannungsentwicklung. Mulvany und Warshaw (46, 47, 58) finden an den Mesenterialarterien von SHR und WKY-Ratten keine Unterschiede in der Entwicklung des Media- bzw. Wallstress. Allerdings beschreibt Mulvany eine nicht signifikante, aber 19%-tge Erhöhung des Mediastress bei WKY-Mesenterialgefäßen (47). Warshaw (57, 58) zieht aus seinen Ergebnissen den Schluß, daß keine Veränderungen in den kon-

traktilen Systemen bei SHR erfolgt seien. Schon die auch an Mesenterialgefäßen gewonnenen Daten von Mulvany scheinen dem entgegen zu stehen. An Koronargefäßsegmenten sind aufgrund der vorliegenden Befunde Veränderungen im kontraktilen System anzunehmen. Die Hypertrophie der Muskelmasse ist möglicherweise ein Kompensationsmechanismus zur Reduzierung der Belastung pro Muskeleinheit bei gleicher Wandspannung, da die einzelne kontraktile Einheit der SHR-Gefäße weniger isometrische Kraft entwickeln kann. Ein Grund dafür könnte der erhöhte Bindegewebsgehalt der Gefäßwand bzw. der einzelnen Gefäßmuskulzelle sein, wie es für das Ventrikelmyokard von SHR im Gegensatz zu WKY unter anderem von Motz (44, 45) nachgewiesen ist. Allerdings spricht die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene verminderte Gefäßstiffness der Koronargefäße von SHR im Vergleich zu WKY-Gefäßen gegen einen erhöhten Bindegewebsgehalt an isolierten SHR-Koronarien. Weitere Untersuchungen sind deshalb notwendig, um die Ursache der verminderten Kraftentwicklung der kontraktilen Einheiten der SHR-Gefäßmuskulatur abzuklären.

4.7.2 Wandspannung bei unterschiedlicher Vordehnung:

Die Analyse der Wandspannungsgeraden für kontinuierlich steigende Vordehnung (Abb. 19 - 24) zeigt, daß die Ergebnisse, die für einen effektiven transmuralen Druck von 100 mmHG gefunden wurden, für den ganzen physiologischen Regelungsbereich der Koronararterien zutreffen. Darüber hinaus sind folgende Beobachtungen erwähnenswert: Die Steigung der Geraden nimmt bei SHR und

und WKY mit einem erhöhten Kontraktionszustand der Muskulatur ab. Die Aktivierung der Gefäßmuskulatur ermöglicht die Konstanz des Blutflusses bei Druckschwankungen (1, 82).

Die Geraden für calciumfreie Lösung und Ringerlösung bei SHR-Koronarsegmenten liegen sehr viel enger zusammen, als die entsprechenden WKY-Geraden. Die schlechtere Dilatationsfähigkeit und ihre Folgen für die Koronarreserve sind über den gesamten Regelungsbereich der SHR-Segmente hin vorhanden.

Unter den Geraden bei K-aktivierter Gefäßmuskulatur hat die Kurve für SHR mit Normierung auf den arteriellen Mitteldruck eine signifikante Veränderung des Steigungswinkels (Abb. 24). Auch dieser Befund weist deutlich auf den verschobenen Regelungsbereich der SHR-Gefäße in Richtung Kontraktion bzw. Anpassung an erhöhten transmuralen Druck mit der damit verbundenen Einschränkung der Koronarreserve hin.

4.7.3 Gefäß- und Muskelsteifigkeit:

Die Steifigkeit von Gefäßen bzw. der Muskulatur läßt sich mit sogenannten Elastizitätsmodulen beschreiben. In der Literatur werden zum Teil recht unterschiedliche Modulen verwendet.

(7, 8) Dabei ist zwischen zwei Hauptgruppen zu unterscheiden:

- a) eine Gruppe, die ein lineares Dehnungsverhalten ($\frac{\text{Stress}}{\text{Strain}}$) der Gefäße voraussetzt.

(Absolute Elastizitätsmodulen)

- b) eine Gruppe, die das nicht lineare Dehnungsverhalten der Gefäße berücksichtigt (7, 8)
(Differentielle Elastizitätsmodulen) (Abb. 25)

Zu den absoluten Elastizitätsmodulen zählt z. B. der sogenannte "Young'sche Modulus", wie ihn Warchaw (77,78) für die Mesenterialsegmente verwendet hat.

Das Dehnungsverhalten der Koronargefäße ist wie bei den meisten biologischen Materialien nicht linear (7,40,62). (Abb. 25) Deshalb ist die Verwendung eines differentiellen Elastizitätsmoduls sinnvoll.

Mirsky hat in ausführlichen Arbeiten (40,43) die Verwendbarkeit des spannungsbezogenen Modulus $E = \frac{\Delta \sigma}{\Delta \epsilon}$ nach Frank (7,8) für Ventrikel gefordert und gleichzeitig betont, daß dieser Modulus für biologisches Material unabhängig von dessen Form verwendbar ist. (40,42)

Durch die unterschiedliche geometrische Form sind Zahlenwerte für Ventrikel- und Gefäßstiffness nicht zu vergleichen. Deshalb sind hier nur die Veränderungen in den Stiffness-Konstanten (α bzw. K_m) angegeben. Die Gefäßsteifigkeit weist keine signifikanten Unterschiede zwischen WKY und SHR auf. (Abb. 26) Auch die verschiedenen Versuchslösungen beeinflussen die Gefäßstiffness nicht. Die Gefäße von SHR haben demzufolge im Alter von ca. 20 Wochen noch keine Veränderungen in der Gefäßsteifigkeit. Die Muskelstiffness ist für SHR und WKY-Segmente bei niedrigem (calciumfreie Lösung) bzw. normalem (Ringerlösung) Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur nicht signifikant verändert. Es zeigt sich hier ein Trend zu leicht verminderter Stiffness der SHR-Muskulatur ist die WKY-Muskelsteifigkeit signifikant höher. Diese Ergebnisse weisen auch darauf hin, daß die kontraktile Struktur der glatten Gefäßmuskulatur

zellen bei SHR-Tieren pathologisch verändert ist. Die einzelne kontraktile Einheit der SHR-Gefäße kann weniger isometrische Kraft entwickeln. Durch Vermehrung der einzelnen kontraktilen Einheiten ist das Gefäß als Ganzes noch dem WKY-Gefäß ähnlich.

In der Literatur sind vergleichbare Daten für Koronararterien bisher noch nicht veröffentlicht. Mirsky (43) fand bei Ventrikeln, also Herzmuskelzellen von Ratten bis zu einem Alter von 18 Monaten (!) keine Veränderung der Muskelsteifigkeit, allerdings eine Abnahme der Ventrikelseifigkeit. Nach 18 Monaten nahm dann die Muskelsteifigkeit für SHR zu. Allerdings beschrieb Korecky (30) und Mirsky selbst in einer früheren Arbeit (1976, 44), daß die Herzmuskulatur von jungen SHR (4 Wochen) steifer wäre, als die älterer Tiere. Nochmals sei betont, daß diese Daten aus Versuchen mit Ventrikeln stammen. Die zuvor schon geschilderten Ergebnisse der Wandspannungs-Vordehnungs-Beziehungen stützen den Befund der verminderten Muskelsteifigkeit bei SHR-Koronarsegmenten gegenüber entsprechenden WKY-Präparaten.

4.8 Diskussion der Ergebnisse aus dem Bereich Morphologie:

4.8.1 Relatives Herzgewicht:

Das relative Herzgewicht bei SHR ist bekanntlich signifikant gegenüber normotonen Kontrolltieren erhöht. (Abb. 7) (26, 47)

In Verbindung mit der von verschiedenen Autoren beschriebenen Rarefizierung des Koronargefäßsystems (23, 24 25) bei SHR stellt dies eine

wichtige Grundlage für die Koronarinsuffizienz, also dem Mißverhältnis zwischen myocardialem O_2 - Verbrauch und O_2 - Angebot dar.

4.8.2 Mediaveränderungen:

4.8.2.1 Mediadicke:

Bei den lichtmikroskopischen Untersuchungen der Mediadicke von Koronargefäßen fand sich eine Mediaverdickung der SHR-Segmente gegenüber WKY-Gefäßabschnitten (Abb. 8). Die Media der SHR war ca. 23 μm dick, die der WKY ca. 14 μm . Über Mesenterialarterien vergleichbaren Durchmessers sind Daten zwischen 10 μm und 12 μm für die WKY-Media und 15 μm bis 20 μm für die SHR-Media veröffentlicht (46, 47, 50, 77). In allen diesen Arbeiten war die Mediaverdickung bei den SHR-Gefäßen gegenüber WKY signifikant. Bohlen (3, 5) veröffentlichte Daten, wonach er bei Gefäßen des Musc. cremaster mit Innendurchmesser von ca. 20 μm bis 130 μm keine signifikanten Unterschiede zwischen der Wanddicke (!) bei SHR und WKY fand. Abgesehen davon, daß die Wanddicke und nicht die Mediadicke gemessen wurde, stammen diese Befunde nicht aus dem Herz- oder Mesenterialgefäßbereich, wie die oben geschilderten Daten.

Die Wand- bzw. Mediaverdickung von Koronargefäßen wurde von Yamori (86) bereits qualitativ beschrieben und konnte in dieser Arbeit erstmals quantifiziert werden. Die Wandverdickung an arteriellen Widerstandsgefäßen ist vor allem auf die Verdickung der Tunica media zurückzuführen, die mindestens 70% der gesamten Wanddicke ausmacht. (17, 26, 34, 66, 78)

4.8.2.2 Bedeutung von Hypertrophie, Hyperplodie und Hyperplasie:

Es gibt unterschiedliche Auffassungen über die Bedeutung von Hypertrophie, Hyperplodie und Hyperplasie für die Mediaverdickung. Einige Autoren sehen in der Hypertrophie der glatten Muskelzellen den Grund für die Mediaverdickung (2, 16, 55'), Owens und Schwartz eine Hypertrophie mit Hyperplodie (56), wobei sie die glatte Gefäßmuskulatur der Aorta von SHR und WKY untersuchten. Aus vergleichenden Studien an Koronargefäßen von Säugetieren ist bekannt, daß normotone Tiere in der Regel mononukleäre Gefäßmuskelzellen besitzen, selten dagegen binukleäre Zellen (16, 81). Owens und Schwartz finden bei ihren Untersuchungen tetra- und oktaploide Zellen und zwar in zunehmenden Maß mit steigendem Alter der SHR-Tiere. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß sowohl eine Vermehrung der Muskelzellschichten als auch eine größere Muskelzellschichtdicke die Mediaverdickung bewirken. Die Vermehrung der Muskelzellschichten spricht für eine Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur, denn auch ohne dreidimensionale Aufarbeitung der Media im Elektronenmikroskop ist eine Vermehrung der Muskelzellschichten ohne Hyperplasie kaum zu erklären. Den Befund der Zellhyperplasie konnten unter anderem auch Lee, Mulvany und Warshaw an Mesenterialgefäßen erheben (46, 78). Mulvany (47) berichtet in einer seiner Arbeiten über eine mittlere Zellschichtzahl von 4,4 bei SHR und 3,3 bei WKY. Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Befunden an Koronarien, wo die WKY-Segmente ca. 3,7 Zellschichten, die SHR ca. 4,5 Schichten aufwiesen. Zu den abweichenden

Befunden über die Mediaverdickung an der Aorta (24, 56) ist folgende Arbeit erwähnenswert: Lee (33) untersuchte verschiedene Mesenterialgefäßabschnitte. Dabei konnte er bei Arterien vom elastischen Typ (Art. mesenterica, sup.), entsprechend der Aorta, keine Hypertrophie der glatten Muskelzellen feststellen. Bei Gefäßen des muskulären Typs (entsprechend den Koronarien) allerdings fand er eine Muskelzellhyperplasie. Für Aussagen über die Hypertoniebedingten Veränderungen an Widerstandsgefäßen ist die Aorta als Modell nicht geeignet.

4.8.2.3 Muskelzellschichtverdickung:

Für die einzelne Muskelzellschicht konnten wir bei den SHR eine mittlere Dicke von $5,23 \mu\text{m}$ und $3,98 \mu\text{m}$ für WKY-Gefäße ermitteln. Dieser Wert gilt nur für die Zellschicht, nicht für die einzelne Zelle (siehe unter 4.5.2). Trotzdem ist höchstwahrscheinlich eine Hypertrophie der einzelnen Muskelzelle für die Verdickung der Zellschicht verantwortlich. Diese Vermutung wird unterstützt von Daten über Mesenterialgefäße (35, 77), obgleich Warshaw den Hauptteil der Mediaverdickung an Mesenterialgefäßen der Hyperplasie und nicht der Hypertrophie zuschreibt. Die Mediaverdickung an Darm- und Herzgefäßen ist sowohl auf eine Hyperplasie als auch auf eine Hypertrophie der Gefäßmuskelzellen zurückzuführen. Die für die Haemodynamik letztlich entscheidende Veränderung der Wanddicke wird auch Veränderungen anderer Gefäßwandteile wie vor allem dem Interstitium beeinflusst. (18, 87). Jedoch sei noch einmal betont, daß allein die Media ca. 70% der gesamten Wanddicke ausmacht

und eine Beschränkung auf diesen Wandabschnitt vorläufig sinnvoll erscheint.

4.8.2.4 Zeitlicher Beginn der Mediahypertrophie und Einfluß der antihypertensiven Therapie:

Der zeitliche Beginn der Mediaverdickung fällt mit dem Anstieg der Blutdruckwerte der SHR zusammen (6 Wochen). Die Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulzellen läßt sich zwischen der 6. und der 12. Lebenswoche erstmals nachweisen (36,54,78). Studien unter antihypertensiver Langzeittherapie zeigen, daß mit der Blutdrucksenkung auch ein Rückgang der Mediahypertrophie an Mesenterialgefäßen verbunden ist, wobei der Anteil glatter Gefäßmuskulzellen in der Media zurückgeht (10,35,74). Dabei konnte durch Blutdrucksenkung die mittlere Zellzahl bei SHR und WKY und 12% gesenkt werden, die Querschnittsfläche pro Zelle um 21%, ebenfalls in beiden Kollektiven. Entsprechende Untersuchungen für Koronargefäße liegen noch nicht vor.

4.8.3 Einfluß der Mediaverdickung auf den Koronarwiderstand:

Für die Koronarzirkulation ist der koronare Flußwiderstand von fundamentaler Bedeutung. Folkow und andere Autoren haben in ausführlichen Arbeiten darauf hingewiesen, daß ein erhöhtes Wanddicke-Lumen Verhältnis den Strömungswiderstand erhöht (11-14,25). Auf die Bedeutung des Wanddicke-Lumen Verhältnisses für den humanen Hypertonus und die hypertensive Mikroangiopathie weist auch Strauer hin (15,20,74). In folgendem Rechenbeispiel wird der Einfluß der Mediaverdickung auf das Wanddicken-Lumen Verhältnis an SHR-Koronararterien im Vergleich zu WKY-Segmenten gezeigt:

4.8.3.1 Einschränkung des Lumens durch die Mediahypertrophie:

Durch die beschriebene Verdickung der Media bei SHR-Gefäßen gegenüber WKY-Segmenten ergibt sich eine Verschiebung der Mediadicke-Lumen bzw. Radius Relation. Um nachzuweisen, daß die Hypertrophie nicht gleichermaßen nach Außen und nach Innen stattfindet, das Lumen also bei vermehrter Hypertrophie nach Innen überproportional eingeschränkt wird, werden die Relationen von Mediadicke zu Außenradius und Mediadicke zu Innenradius berechnet. Weil ausschließlich Strecken miteinander verglichen werden (Mediadicke, Innenradius, Außenradius), wäre bei gleichmäßiger Hypertrophie nach Innen bzw. Außen eine gleichmäßige Veränderung der Relationen von Mediadicke zu Innenradius bzw. Mediadicke zu Außenradius zu erwarten. (Abb. 28) Es ergeben sich für das Verhältnis von Mediadicke zu Außenradius $1:6,26 \pm 0,59$ (SEM), $n = 11$ für die WKY-Gefäße und $1:4,445 \pm 0,326$ (SEM) $n = 12$ für die SHR-Gefäße, das heißt die Relation der SHR-Gefäße ist um 28,9% ungünstiger (Abb. 29).

Bei der Berechnung Mediadicke zu Innenradius erhält man folgende Werte: $1:5,26 \pm 0,59$ (SEM), $n = 11$ für die WKY und $1:3,445 \pm 0,327$ (SEM) $n = 12$ für die SHR. Die Relation Mediadicke - Innenradius ist bei SHR 34,4% ungünstiger als bei WKY. (Abb. 29) Beim Vergleich Mediadicke-Außenradius erreichen die SHR eine um 28,9%, beim Vergleich Mediadicke-Innenradius ein um 34,4% ungünstigeren Wert als die WKY-Gefäße. Die Differenz der beiden Werte von 5,5% weist auf

eine ungleichmäßige Mediahypertrophie auf Kosten des Lumens hin, die damit zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstands führt.

4.8.3.2 Bedeutung der Mediahypertrophie für den Gefäßwiderstand:

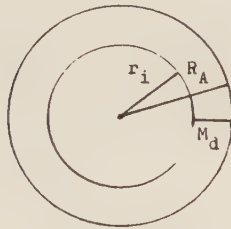
Der Gefäßwiderstand berechnet sich nach Hagen-Poiseuille als $R = \frac{8 \cdot l}{\pi \cdot r^4 \cdot \eta}$ l = Gefäßlänge, η = Viskosität der Flüssigkeit, r = Gefäßradius.

(63) Bis auf r bleiben alle Variablen bei WKY und SHR unverändert. Durch die ungleichmäßige Mediahypertrophie wird ein beliebiger Gefäßradius bei den SHR um 5,5% verkleinert (s. oben). Werden diese 5,5% Radiusverkleinerung in der obigen Formel berücksichtigt, ergibt sich daraus eine Erhöhung des Gefäßwiderstands um 25,6% aufgrund der Lumeneinengung durch die Mediahypertrophie.

Folkow hat aufgrund seiner durch Perfusionsversuche gewonnenen Daten für eine entsprechende Berechnung eine Lumeneinengung von 6% vorausgesetzt (13, 63). Betonenswert ist die Übereinstimmung von mathematischem Modell aufgrund von Perfusionsversuchen (Folkow) und den von uns experimentell ermittelten Werten an Koronargefäßen. Die morphologischen *Ratten tragen also in erheblichem Maß zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Verhältnisse im Koronarkreislauf bei.

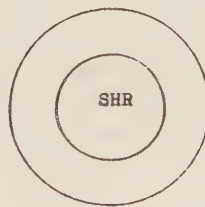
* Veränderungen an Koronargefäßen von spontanhypertonen

Abb.28 : Einschränkung des Lumens durch die Mediahypertrophie:
(siehe Text in 4.8.3.1.)



	WKY	SHR
Media zu Außenradius	1:6,26	1:4,45
Media zu Innenradius	1:5,26	1:3,45

R_A = Außenradius
 r_i = Innenradius
 M_d = Mediadicke



M_d/R_A	100%	71,1%	Dif.: 28.9%
M_d/r_i	100%	65,5%	Dif.: 34.4%

Erläuterungen siehe unter 4.8.3.1.

5. Zusammenfassung:

Es wurden mechanische und morphologische Eigenschaften an 60 isolierten Koronargefäßsegmenten von ca. 20 Wochen alten SHR- und WKY-Ratten untersucht.

Die mechanischen Messungen wurden mit Hilfe einer neu entwickelten, standardisierten und reproduzierbaren Präparationsmethode mit dem Mulvany und Halpern beschriebenen Myographen durchgeführt.

Die morphologischen Daten wurden über licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Koronargefäßen gewonnen, die bei einer Aufhehnung fixiert worden waren, die dem jeweiligen arteriellen Mitteldruck dieses Gefäßes entsprochen hätte.

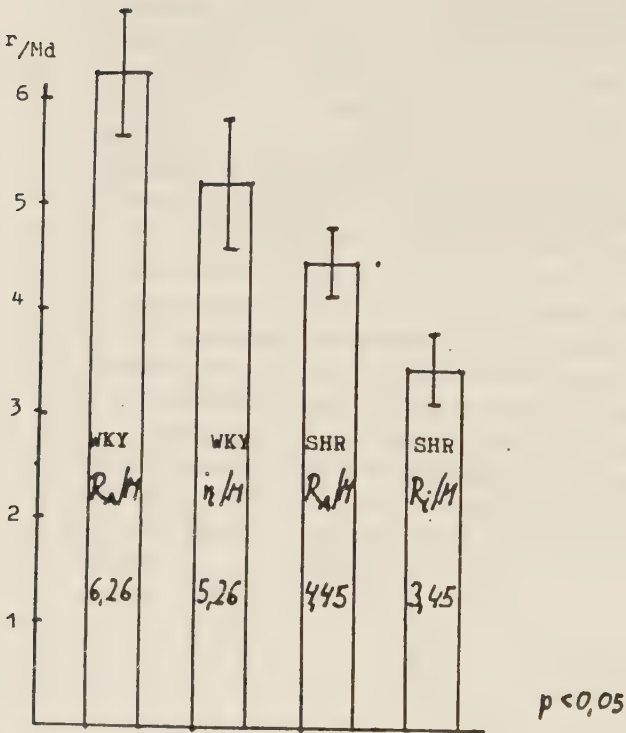
Dabei konnte bei den SHR eine Mediaverdickung auf 23,54 μm im Gegensatz zu 14,66 μm bei WKY festgestellt werden ($p < 0,01$). Die WKY-Gefäße hatten im Mittel 3,68 Muskelzellschichten, die SHR-Segmente dagegen 4,47. ($p < 0,0025$) Dabei betrug die Muskelzellschichtdicke bei SHR 5,23 μm , bei WKY 3,98 μm ($p < 0,01$). Durch die Mediahypertrophie ist eine Erhöhung des Koronarwiderstands bei SHR von 25,6% gegenüber WKY erklärt. Die mechanischen Messungen ergaben einen um 37% erhöhten Mediastress bei WKY ($p < 0,05$). In Verbindung mit den morphologischen Daten (Mediahypertrophie bei SHR) läßt dies auf eine verminderte Kraftentwicklung pro kontraktieller Einheit bei SHR schließen. Die Gefäßsteifigkeit bei WKY und SHR war nicht signifikant unterschiedlich. Die Muskelsteifigkeit unter Kalium-Aktivierung bei SHR war allerdings

signifikant vermindert. ($p < 0,05$)

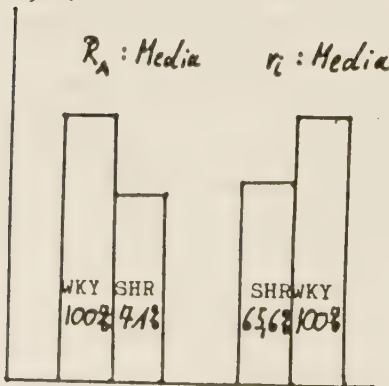
Es ließ sich eine erhöhte Wandspannung unabhängig vom Aktivationsniveau der Muskulatur in SHR Gefäßen nachweisen. (n. s.); die aktive Wandspannung war bei SHR um 11% größer. (n. s.); Der Mediastress bei SHR ist gegenüber WKY signifikant vermindert ($p < 0,01$). Aufgrund der verminderten Dilatationsfähigkeit ergab sich eine Einschränkung der Koronarreserve bei den SHR um 37,5% ($p < 0,01$).

Die gezeigten funktionellen und morphologischen Veränderungen führen zu erhöhtem Koronarwiderstand und eingeschränkter Koronarreserve, beides Faktoren, die für eine erhöhte Ischämiefährdung des Hochdruckherzens von Bedeutung sind und bei therapeutischen Überlegungen mit berücksichtigt werden müssen.

Abb. 29a und b : Relation von Innen-bzw.Außenradius zu Mediadicke(29a) und Vergleich dieser Relationen in Prozent(29b).



29b :



Literaturverzeichnis :

1. Alfaro,A.,Schaible,Th., Mulkotra,A.,
Imaired coronary flow and vertrikular funktion in
Hearts of hypertensive rats.
Cardiovascular Research 17,553-561 (1983)
2. Bevan,R.D.,Marthens,E.,Bevan,J.a.,
Hyperplasia of vascular smooth muscle in experimentel
hypertension in the rabbit.
Circulation Research 38, 58-62 (1976)
3. Bohlen,G.
Arteriolar closure mediated by hyperresponsiveness to
norepinephrine in hypertensive rats.
Am. Journal of Physiology 5(1) H 157-164 (1979)
4. Bohlen,G.,Gore,R., HutchinsP.M.
Comrarison of mikrovascular pressures in normal and
spontaneously hypertensive rats.
Microvascular Res. 13, 125-130 (1977)
5. Bohlen,G.,Lobach,D.
In vivo studie of mikrovascular wall characteristics
and resting control in young and mature SHR.
Blood vessels 15, 322-330 (1978)
6. Bright,R.
Tabular view of the morbial apparances in 100 cases
connected with albuminous urine with observations
Guy's Hosp. Rep.I, 380-400 (1836)
7. Busse,R. (Hrsg.)
Kreislaufphysiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgard,New York (1982)
8. Cox, R.H.
Mechanical poperties of the coronary vascular wall and
the contractile process
in Stanly Kalsner (Hrsg), Coronary Arteries,
Croom Helm Ltd.,2-10 Johns Road London,(1982)

9. Ettinger, U. R., K. Seibel, G. Riecker
Evidence of an increased Noradrenalin sensitivity of isolated small arteries in human hypertension.
Europ Society of Clinical Investigation 1: 129 (1970)
10. Folkow, B., M. Hallbäck, Y. Lundgren, L. Weiss:
The effect of intense treatment with hypotensive drugs on structural design of the resistance vessels in SHR.
Acta. physiol. scand. 83, 280-282 (1971).
11. Folkow, B.:
Physiological aspects of primary hypertension.
Physiological Reviews Vol. 62, No. 2, 4/82.
12. Folkow, B., M. Hallbäck, E. Norell:
Vascular resistance and reactivity of the microcirculation in hypertension.
Blood Vessels 15, 33-45 (1978).
13. Folkow, B., M. Hallbäck, Y. Lundgren, L. Weiss:
Background of increased flow resistance and vascular reactivity in SHR.
Acta. physiol. scand. 80, 93-106 (1970).
14. Folkow, B.
Constriction-distension relationships of resistance vessels in normo- and hypertension.
Clinical Science 57, 23-25 (1979).
15. Folkow, B., M. Hallbäck, Y. Lundgren, L. Weiss:
Structurally based increase of flow resistance in SHR.
Acta. physiol. scand. 79, 373-378 (1970).
16. Fries, M. S.:
Ultrastructure of vascular smooth-muscle cells in mammalian heart.
in: Stanley Kalsner, Coronary Arteries,
Croom Helm Ltd., London (1982).

17. Furuyama, M.
Histometric investigation of arteries in refferent
to arterial hypertension.
Tohoka J. Exp. Med. 76, 388-414 (1962)
18. Giacomelli, F., Anversa, P., Wiener, J.
Effect of angiotensin-induced hypertension on rat
coronary arteries and myocardium.
Am. J. of Pathology, Vol. 84/No 1 7/76
19. Ginsburg, R.
The isolated human epicardial coronary artery.
Am. J. of Cardiology 54, 61A-66A (1983)
20. Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., Summerville, W.
Studies on experimentel hypertension. Reduction of
persistent elevation of systolic blood pressure by
means of renal ischämia.
J. of Exp. Med. 59, 377-379 (1934)
21. Gusti, H., Schmidt, R., Eckert, H.
Morphometrische Untersuchungen an Aorta und Koronar-
arterien mit experimenteller Hypertonie.
Exp. Path. Bd. 8, 168-181, (1973)
22. Haddy, F., J.
Peripheral vascular resistance.
Am. Heart Journal, Vol. 60/No. 1, 1-5, 7/60
23. Heinrich, H., Hertel, R., Assmann, R.
Structural differences in the mesentery microcirculation
between normotensive and SHR.
Pflügers Arch. 375, 153-159 (1978)
24. Henquell, L., Odorf, C., Honig, C.
Interapillary distance and capillary reserve hypertro-
phied rat hearts beating in situ.
Circulation Research Vol. 41, No. 3 9/77
25. Ichijama, K.
Morphological studies on the peripheral small arteries
of SHR.
Jap. Circulation Journal 33, 785-833 (1969)

26. Joris, I., Majno, G.
Cellular breakdown within the arterial wall
Virch. Arch. Am. Path. Anat. and Histo. 364, 111-127 (1974)
27. Katz, A., M.
Basic cellular mechanismus of action of the calcium-channel blockers.
Am. J. of Cardiology Vol 55/ 1/1985
28. Klepzig, M., Strauer, B., E.
Coronary reserve in SHR: The effect of blood pressure, hypertrophy and longterm vasodilatator therapie.
in Jacon, R. (ed.) Cardiac Adaptation to Hemodynamic Overload. Training and Stress.
Dr. D. Steinhopff Verlag, 213-219 (1983)
29. Klepzig, M., Eisenlohr, H., Steindl, J., Strauer, B. E.
Increased coronary vascular resistance in SHR
Prog. appl. Microcirc. Vol 8, 105-110 (1985)
30. Korecky, B.
Effect of age on the passive stress-strain relationship of thr rat heart.
Fed. Proc. Vol. 33, 321 (1974)
31. Koomen, J., Nordhoek, J., Zimmermann, A.
Ca-free perfusion of isolated rat heart.
Cardiovascular Research 17, 476-481 (1983)
32. Kreyszig, E.
Statistisch Methoden und ihre Anwendung
Vandenhoeck und Reiprecht, Göttingen (1975)
33. Lee, R.
Vascular changes at the perhypertensive phase in the mesenteric arteries from SHR.
Blood vessels 22, 105-126 (1985)
34. Limas, C., Westrum, B., Limas, C.
The evolution of vascular changes in the SHR.
Am. J. of Pathology Vol. 98/No. 2 2/1980
35. Limas, C., Westrum, B., Limas, C. J.
Comperative effects of hydralazine and captopril on the cardiovascular changes in SHR.
Am. J. of Pathology Vol. 117, 360-371 (1984)

36. Malinudzak, G.S.
Differential segmental response characteristics of
the coronary vasculature
in Stanly Kalsner, Coronary Arteries,
Croom Helm Ltd., London, (1982)
37. McAllister, R., Hamann, S., Blouin, R.
Pharmacokinetics of calcium entry blockers.
Am. J. of Cardiology 55, 33b-40b (1985)
38. McGiff, J., Quilley, C.
The rat with spontaneous genetic hypertension is a
suitable model of human essential hypertension
Circ. Research 48, 455-463 (1981)
39. De Hey, J., Britsaert, L.D.
Mechanical properties of resting and active isolated
coronary arteries.
Circ. Research 55, No. 1 (1984)
40. Mirsky, I.
Assessment of passive elastic stiffness of cardiac
muscle: mathematical concepts, physiologic and clinical
considerations, directions of future research.
Prog. in Cardiovascular Diseases Vol. XVIII, No. 4 (1976)
41. Mirsky, I., Janz, R.F., Kubert, E.R.
Passive elastic stiffness of the left ventricle. A
comparison between linear theory and large deformation
theory.
Bull. Math. Biol. (1976)
42. Mirsky, I., Krayenbuehl, H.P.
The role of wall stress in the assessment of
ventricular function.
Herz, 6, 288-299 (1981)
43. Mirsky, I., Pfeffer, J., Pfeffer, M., Braunwald, E.
The contractile state as the major determinant in the
evolution of the left ventricular dysfunction in SHR.
Circ. Research 53, 767-778 (1983)

44. Motz, W., Strauer, B.E.
Was ist gesichert in der Therapie der hypertensiven Herzkrankheit?
Der Internist 26, 750-754 (1977)
45. Motz, W., Strauer, B.E.
Calcium-antagonism: A new therapeutic access to hypertensive heart disease.
Dr.D.Steinkoff Verlag, Cardiac Adaptation to Hemodynamic Overload, Training and Stress, 282-287 (1983)
46. Mulvany, M., Halpern, W.
Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Circ. Research Vol.41, No.1 (1977)
47. Mulvany, M., Hansen, P., Aalkjaer, C.
Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in SHR is associated with a narrowed lumen a thickened media and a increased number of smooth muscle cell layers.
Circ. Research Vol.43, No.6 (1978)
48. Mulvany, M., Nyborg, N., Kilsson, H.
Effect of sodium-potassium-dependent ATP-ase inhibition on noradrenalin-activated calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in adult SHR.
Clinical Science 59, 001-003 (1980)
49. Mulvany, M., Aalkjaer, C., Christensen, J.
Effect of age on noradrenalin sensitivity of mesenteric resistance vessels in SHR and WKY.
Clinical Science 37, 43-45 (1979)
50. Mulvany, M., Nyborg, N.
An increased calcium sensitivity of mesenteric resistance vessels in young and adult SHR.
Brit. J. of Pharmac. 85, 1-12 (1980)

51. Mulvany, M., Aalkjaer, C., Christensen, J.
Changes in noradrenalin sensitivity and morphology of
arterial resistance vessels during development of high
blood pressure in SHR.
Hypertension Vol.2, No.5 (1980)
52. Mulvany, M.
Do resistance vessels abnormalities contribute to the
elevated blood pressure in SHR.
Blood Vessels 20, 1-22 (1983)
53. Nagata, Y., Arkaki, H., Tomoike, H., Nukamura, M.
Vasoconstrictor agents correlatively alter diameter and
tension development in isolated pig coronary arteries.
Basic Research in Cardiology 80, 210-217 (1985)
54. Okamoto, R., Aoki, K.
Development of a strain of spontaneously hypertensive rats
Jap. Circ. Journal Vol.27, 282-293 (1963)
55. Olivetti, G., Anversa, P., Loud, A.
Morphometry of medial hypertrophy in the rat thoracic
aorta.
Lab. Invest. 42, 559-565 (1980)
56. Owens, G., Schwartz, S.,
Alterations in vascular smooth muscle mass in the SHR
Circ. Research 51, 280-289 (1982)
57. Petersen, T., Mulvany, M.
Effect of sodium gradient on the rate of relaxation of
rat mesenteric small arteries from potassium concentration
Blood Vessels 21, 279-289 (1984)
58. Pfeiffer, J., Pfeffer, M., Frohlich, E.
Validity of an indirect tail cuff method for determining
systolic arterial pressure in unanesthetized normoten-
sive and spontaneously hypertensive rats.
J. of Lab. Clin. Med. ,957-961 (1971)

59. Pickering, G.W.
The peripheral resistance in persistent arterial hypertension
Clin. Science 2, 209-235 (1936)
60. Frizmetal, M., Wilson, C.
The nature of the peripheral resistance in arterial
hypertension with special reference to the vasomotor
system.
J. Clin. Invest. 15, 63-83 (1936)
61. Sachs, L.
Angewandte Statistik
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1973)
62. Serruys, P., Lablanche, M., Reiber, J., Hugenholtz, P.
Contribution of dynamic vascular wall thickening to
luminal narrowing during coronary arterial vasomotion.
Zeitsch. für Kardiologie 72, 116-123 (1983)
63. Schmidt, R., Thews, G.
Physiologie des Menschen
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1980)
64. Schmiebusch, H.
Zur Ultrastruktur der Arterienwand beim genetischen
Hochdruck der Ratte.
Inaug. Diss. Freiburg 1979
65. Schmiebusch, H., Staubesand, J.
Ultrastructural and morphometric investigations into
arterial wall of the genetical hypertension rat.
Artery 8, 294-304 (1980)
66. Schwarz, S., Ross, R.
Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension
Prog. in Cardiovasc. Dis. Vol. XXVI, No. 5 (1984)
67. Steindl, S.
Funktionelle Veränderungen der Koronararterien bei
Hypertonie. Ein Vergleich von SHR mit WKY.
Inaug. Diss. München 1986
68. Strauer, B.E.
Hochdruckherz, Pathophysiologie und Prävention
Therapiewoche 35, 4791-4798 (1985)
69. Strauer, B.E.
Hypertrophieregression
Therapiewoche 42, 4777-4790 (1985)

70. Strauer, B.E.
Das Hochdruckherz
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1979)
71. Strauer, B.E.
Koronare Mikroziirkulationsstörungen
Klin. Wochenschrift 59, 1125-1137 (1981)
72. Strauer, B.E.
Left ventricular dynamics, energetics and coronary hemodynamics in hypertrophic heart disease
Europ. Heart Journal 4, 137-142 (1983)
73. Strauer, B.E., Motz, W., Bürger, S.
Myocardial and metabolic consequences of development and regression of cardiac hypertrophy in chronic heart disease.
Persp. in Cardiovasc. Research Vol.7 (1983)
74. Tigerstedt, R., Bergmann, P.
Niere und Kreislauf
Scand. Acta Physiol. 8, 223-270 (1898)
75. Trippodo, K., Frohlich, E.D.
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat.
Circ. Research 48, 309-319 (1981)
76. Vanhoutte, P.
Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension.
Am. J. of Cardiology 55, 17B-23B (1985)
77. Warshaw, D., Root, D., Halpern, W.
Effect of antihypertensive drug therapy on the morphology and mechanics of resistance arteries from SHR.
Blood Vessels 17, 257-270 (1980)
78. Warshaw, D., Mulvany, M., Halpern, W.
Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old SHR.
Circ. Research, Vol.45, No.2 (1979)

79. Weiss, L., Lundgren, F., Folkow, S.
Effects of prolonged treatment with adrenergic beta-rezeptor antagonists on blood pressure, cardiovascular design and reactivity in SHR.
Acta phys. scand. 91, 447-457, (1974)
80. Whall, C., Havlik, J., Halpern, W., Bohr, D.
Potassium depolarisation of adrenergic varicosities in resistance arteries from SHR and WKY rats.
Blood Vessels 20, 23-33 (1983)
81. Wiener, J., Giacomelli, F.
Hypertension and the coronary artery.
in Stanly Kalsner, Coronary Arteries, London (1982)
82. Wilken, D. D. L.
Myogenetic factors in the determination of coronary vascular resistance.
in Stanly Kalsner, Coronary Arteries, London (1982)
83. Windquist, R., Webb, R., Bohr, D. F.
Calcium, other ions and the contractile process in the coronary vascular smooth muscle.
in Stanly Kalsner, Coronary Arteries, London (1982)
84. Wissenschaftliche Tabellen
Hrsg. J. R. Geigy A. G. Pharma Basel, (1968)
85. Yamori, Y.
Pathogenesis of spontaneous hypertension as a model for essential Hypertension.
Jap. Circ. Research 40, 309-319 (1981)
86. Yamori, Y.
Cardiac hypertrophy in early hypertension.
Am. Journal of Cardiology 44, 964-969 (1979)
87. Ziegler, H.
Das Reaktionsverhalten der Arteria Coronaria und Testicularis auf essentiellen Bluthochdruck.
Inaug. Diss. Freiburg 1984
88. Zimmermann, A., Laems, W.
Morphological changes of heart muscle caused with perfusion with Ca-free and Ca-containing solutions.
Cardiovascular Research 1, 201-209, (1967)

Lebenslauf

Geboren am 18. März 1960 in München, als Sohn von Dr. Ernst Eisenlohr, Internist und Sonja Eisenlohr, geb. Fehlinger.

Kindheit in Isny/Allg. und Füssen/Allg.

1966 Einschulung in die Grundschule Füssen.

1968 Umzug aus beruflichen Gründen des Vaters nach Weilheim/Obb.

1970 Wechsel an das Gymnasium Weilheim

1978 Aufnahme der Ausbildung zum staatlich geprüften
Fachsportlehrer im freien Beruf

1979 Abitur am Gymnasium Weilheim

1980 Mai Beginn des Medizinstudiums an der Universität München

1982 März Ablegung der ärztlichen Vorprüfung

1982 April Ablegung der Prüfung zum staatlich geprüften
Fachsportlehrer an der TU-München

1983 März Ablegung des ersten Staatsexamens

1983 Mai Beginn der Promotionsarbeit

1985 März Ablegung des zweiten Staatsexamens

1986 April ärztliche Prüfung abgelegt

1986 16. Mai Approbation als Arzt

1986 ab 1. Juli als Zivildienst leistender Arzt am Zentrum
für Innere Medizin der Universitätsklinik Marburg tätig

